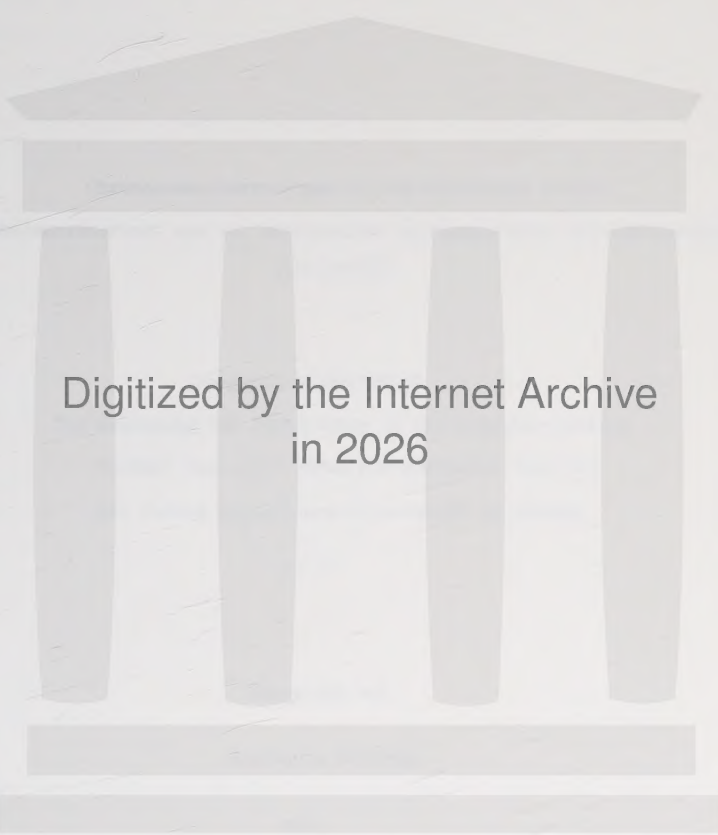


Chromosomenaberrationen in der klinischen Praxis

Ein Zehnjahresbericht aus der
genetischen Beratungsstelle der Kinderpoliklinik
(1963 - 1972)

Konstanze Oversohl

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551921_0086

Aus der Kinderpoliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Spiess

Chromosomenaberrationen in der klinischen Praxis

Ein Zehnjahresbericht aus der genetischen Beratungsstelle der Kinderpoliklinik

(1963-1972)

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Konstanze Oversohl

aus

München

1974



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. J.-D. Murken

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Spiess

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 30. 7. 74

Inhaltsübersicht

	Seite
1. Einleitung	5
2. Tabellarische Übersicht	7
2.1 Gesamtübersicht	7
2.2 Jährliche Aufgliederung 1963 - 1972	9
2.3 Einweisungsdiagnosen	20
3. Methodik der Chromosomenpräparation	32
4. Chromosomenaberrationen	34
4.1 Autosomale Aberrationen	34
4.1.1 Numerische Aberrationen	34
4.1.1.1 Trisomie 21	35
4.1.1.2 Trisomie 13	38
4.1.1.3 Trisomie 14	40
4.1.1.4 Trisomie 18	47
4.1.1.5 Überzähliges metazentrisches Chromosom	49
4.1.2 Strukturelle Aberrationen	52
4.1.2.1 Translokationen	53
4.1.2.1.1 D/G	54
4.1.2.1.2 C/G	56
4.1.2.1.3 D/D	58
4.1.2.1.4 C/C	61
4.1.2.1.5 C/D	63
4.1.2.1.6 Nicht näher bestimmte Translokationen	65
4.1.2.2 Deletionen	67
4.1.2.2.1 4p-	67
4.1.2.2.2 5p-	69
4.1.2.2.3 18p-	71
4.1.2.2.4 Ringchromosom 18	72
4.1.2.2.5 Gq-	75

4.2 Gonosomale Aberrationen	78
4.2.1 Numerische Aberrationen	79
4.2.1.1 45,XO, Turner-Syndrom	79
4.2.1.2 47,XXY-Syndrom	81
4.2.1.3 47,XXY, Klinefelter-Syndrom und höhere X-Polysomien	84
4.2.1.4 48, XXY-Syndrom	89
4.2.2 Strukturelle Aberrationen	92
4.2.2.1 X-Chromosom	92
4.2.2.2 Y-Chromosom	92
4.2.3 Chromosomenbefunde bei Störung der Geschlechtsdifferenzierung	94
4.3 Kombinierte auto- und gonosomale Aberrationen	98
4.3.1 Trisomie 21 und XXY-Syndrom	98
4.4 Mosaik	100
4.5 Chromosomenuntersuchungen bei klinischen Krankheitsbildern	103
4.5.1 Sklerodermie	103
4.5.2 Marfan-Syndrom	104
4.5.3 Arthrogryposis	105
4.5.4 Fanconi Anämie	106
4.6 Induzierte Aberrationen	108
4.6.1 Virusinduzierte Aberrationen	108
4.6.1.1 Gelbfieber - Vaccine	108
4.6.1.2 Windpocken	109
4.6.1.3 Masern	110
4.6.1.4 Röteln	111
4.6.1.5 Poliomyelitis	112
4.6.2 Arzneimittelinduzierte Aberrationen	113
4.6.3 Altersinduzierte Aberrationen	117
4.7 Populationsgenetik	118
4.7.1 Studie über unausgelesene Neugeborene	118
4.7.2 Studie über Patienten in psychiatrischen Anstalten	118
4.7.3 Studie über sozial auffällige Jugendliche	119
4.7.4 Studie über Männer mit überdurchschnittlicher Körpergröße	120

	Seite
4.8 Experimentelle Cytogenetik	121
4.8.1 Charakterisierung einzelner Chromosomen durch DNS-Messung	121
4.8.2 Fluorometrische Bestimmung des DNS-Gehaltes von Feulgen-gefärbten Chromosomen im Auflicht	122
5. Zusammenfassung	124
6. Literaturverzeichnis	125

1. Einleitung

Fädige Strukturen, die bei der Kernteilung auftreten, wurden erstmals 1873 von A. Schneider an Schnitten von Plattwurmeiern beobachtet und beschrieben. Der Begriff Chromosom wurde 1888 von W. Waldeyer eingeführt. Um dieselbe Zeit erhob Th. Boveri an Entwicklungsstadien befruchteter Spulwurm- und Seeigeleier die Befunde der konstanten Zahl und Individualität der Chromosomen und wies nach, daß ein kompletter haploider Satz sämtliche zur Entwicklung nötigen Erbanlagen enthält. Aufgrund der Übereinstimmung von dem beobachteten Verhalten der Chromosomen bei der Meiose mit dem postulierten Verhalten der Mendelschen Erbfaktoren sprach Sutton, unabhängig von Boveri, die inzwischen tausendfach bestätigte Erkenntnis aus, die Chromosomen seien die Träger der Erbanlagen (Chromosomentheorie der Vererbung, 1904).

Die Zahl der Chromosomen des Menschen wurde seit den histologischen Untersuchungen der Spermatogenese durch T.S. Painter 1923 allgemein mit 48 für den diploiden Satz angenommen. Erst 1956 gelang es Tjio und A. Levan durch Anwendung einer neuen Methode, nämlich der Zellkultur, die richtige Chromosomenzahl mit $2n = 46$ festzustellen; sie hatten Mitosen in Kulturen von Fibroblasten untersucht, die aus abortierten Embryonen stammten. Allgemein anwendbar wurde die Methode, nachdem es gelungen war, Blutkulturen anzulegen, in denen sich die Lymphozyten vermehrten. Zunächst benötigte man dazu 5-10 ml Venenblut. Heute wird in den meisten Chromosomenlabors eine Mikromethode angewandt, bei der man mit 0,2 ml Blut aus der Fingerkuppe auskommt. (Arakaki und Sparkes, 1963)

Nach dem 1960 in Denver aufgestellten System, werden die menschlichen Chromosomen nach der Größe und Lage des Zentromers geordnet. Die Autosomen sind von 1-22 nummeriert; nach einem Vorschlag von Patau teilt man morphologisch ähnliche Chromosomen in Gruppen von A-G. Die Gonosomen werden mit X und Y bezeichnet.

Als 1959 bestimmte Krankheitsbilder mit Abweichungen der Zahl oder Struktur in Zusammenhang gebracht werden konnten, schritt die Forschung auf diesem Gebiet rasch voran.

Abweichungen in der Zahl bezeichnet man als numerische Chromosomen-Aberrationen oder Genomutationen, Abweichungen in der Struktur als strukturelle Chromosomen-Aberrationen oder Chromosomen-Mutationen.

Sämtliche Befunde numerischer und struktureller Chromosomenaberrationen des Menschen, die im Genetischen Labor der Kinderpoliklinik der Universität München erhoben wurden, sollen im folgenden dargestellt werden. Dabei wird nach Möglichkeit von jedem pathologischen Chromosomenbefund das typische klinische Bild demonstriert.

In einer Übersichtstabelle (Tab.1) sind zunächst die Gesamtzahlen aller Chromosomenuntersuchungen und Aberrationen dargestellt. Tabelle 2 schlüsselt die gefundenen 362 Chromosomenaberrationen summarisch auf. Die jährliche Aufgliederung findet sich

in den Tabellen 3-10. Dabei sind die Jahre 1963-1965 wegen der geringen Fallzahlen in einer Tabelle zusammengefaßt. Schließlich sind in Tabelle 11-18 alle Einweisungsdiagnosen jahrweise und alphabetisch geordnet. Chromosomenuntersuchungen ohne klinisch eindeutige Überweisungsdiagnose, ebenso die cytogenetischen Untersuchungen mit experimenteller Fragestellung wurden nicht berücksichtigt.

2. Tabellarische Übersicht

2.1 Gesamtübersicht

Tabelle 1

Chromosomenanalysen im Genetischen Labor der Kinderpoliklinik München (1963-1972)

Gesamtzahl der Analysen: 3362

Gesamtzahl der Aberrationen: 362

Gesamtzahl der Analysen mit experimenteller Fragestellung: 2051

	Zahl der Analysen mit klin. Indikation	Zahl der Aberrationen	Zahl der Analysen mit experimenteller Fragestellung
1.7.1963 - 31.12.1965	41	8	8
1966	70	11	22
1967	74	17	57
1968	116	37	1361
1969	198	58	290
1970	258	70	282
1971	248	74	27
1972	306	87	4

Tabelle 2

Gesamtzahl der Aberrationen: 362

Autosomale Aberrationen

Numerische Aberrationen Strukturelle Aberrationen

Trisomien				Translokationen						Deletionen				
	13	14	18	21	Überz. meta- zentr. Chrom.	D/G	G/G	D/D	C/C	C/D	nicht näher best.	4p- 5p- 18p- Ringchr. 18	Gq- nicht näher best.	
Zahl	2	1	1	236	4	9	5	2	2	1	5	1	2	3

Gonosomale Aberrationen

Numerische			Strukturelle			Chromosomenbefunde bei Störung der Geschlechts- differenzierung	
	XO	XY	XXY	XXXY	XXYY	Y	X
Zahl	19	7	28	1	2	6	1
							8

Kombinierte Aberrationen

Zahl	1
------	---

Mosaik

Autosomale Gonosomale

Zahl	3	6
------	---	---

2.2 Jährliche Aufgliederung

Tabelle 3

Chromosomenanalysen vom 1.7.1963 - 31.12.1965

<u>Zahl der Analysen</u>	<u>110</u>
nicht verwertbare Analysen	56
<u>1. Zahl der Analysen mit klinischer Indikation</u>	<u>41</u>
1.1 Kinder	
normal, weiblich	9
normal, männlich	12
Trisomie 21, weiblich	4
Trisomie 21, männlich	2
Turner-Syndrom	2
1.2 Erwachsene	
Genetische Beratung	
normal, weiblich	8
normal, männlich	4
1.3 Chromatinbestimmung	5
<u>2. Zahl der Analysen mit experimenteller Fragestellung</u>	<u>8</u>
Zur Technik der Chromosomenanalyse an Blut und Knochenmarkkulturen	8

Tabelle 4

Chromosomenanalysen 1966

<u>Zahl der Analysen</u>	<u>112</u>
nicht verwertbare Analysen	20
<u>1. Zahl der Analysen mit klinischer Indikation</u>	<u>70</u>
1.1 Kinder	
normal, weiblich	15
normal, männlich	22
Trisomie 21, weiblich	2
Trisomie 21, männlich	5
Turner-Syndrom	1
XXXXY-Syndrom	2
1.2 Erwachsene	
1.2.1 Sterilitätssprechstunde	
normal, weiblich	1
normal, männlich	2
Turner-Syndrom	1
1.2.2 Genetische Familienberatung	
normal, weiblich	11
normal, männlich	8
<u>2. Zahl der Analysen mit experimenteller Fragestellung</u>	<u>22</u>
2.1 Chromosomenaberrationen bei an Masern erkrankten Kindern	12
2.2 Chromosomenanalysen nach Strahlenbelastung	9
2.3 Chromosomenanalysen bei Fanconi-Anämie	1

Tabelle 5

Chromosomenanalysen 1967

<u>Zahl der Analysen</u>	<u>146</u>
nicht verwertbare Analysen	15
<u>1. Zahl der Analysen mit klinischer Indikation</u>	<u>74</u>
1.1 Kinder	
normal, weiblich	11
normal, männlich	23
Trisomie 21, weiblich	8
Trisomie 21, männlich	4
G/G - Translokation	1
D/D - Translokation	1
Turner-Syndrom	1
1.2 Erwachsene	
1.2.1 Sterilitätssprechstunde	
normal, weiblich	2
normal, männlich	2
Klinefelter-Syndrom	2
1.2.2 Genetische Familienberatung	
normal, weiblich	12
normal, männlich	8
<u>2. Zahl der Analysen mit experimenteller Fragestellung</u>	<u>57</u>
Chromosomenveränderungen bei an Windpocken erkrankten Kindern	57

Tabelle 6

Chromosomenanalysen 1968

<u>Zahl der Analysen</u>	<u>1519</u>
nicht verwertbare Analysen	42
<u>1. Zahl der Analysen mit klinischer Indikation</u>	<u>116</u>
1.1 Kinder	
normal, weiblich	28
normal, männlich	16
Trisomie 13	1
Trisomie 14	1
Trisomie 21, weiblich	4
Trisomie 21, männlich	8
D/D - Translokation	1
Katzenschrei- Syndrom	1
Ringchromosom Nr. 18	1
Gq-	1
Turner-Syndrom	2
Struktur-anomalie des X-Chromosoms	1
1.2 Erwachsene	
1.2.1 Sterilitätssprechstunde	
normal, weiblich	4
normal, männlich	4
Klinefelter-Syndrom	1
Struktur-anomalie des Y-Chromosoms	1
1.2.2 Genetische Familienberatung	
normal, weiblich	22
normal, männlich	18
Gq-	1
<u>2. Zahl der Analysen mit experimenteller Fragestellung</u>	<u>1361</u>
2.1 Cytogenetische Untersuchungen an einer unausgelesenen Studie von männlichen Neugeborenen (Darunter 3 Trisomien 21)	498
2.2 Chromosomenuntersuchungen an 276 Patienten in psychiatrischen Anstalten (Darunter 3 Klinefelter-Syndrome und 1 Trisomie 21)	276

2.3 Cytogenetische Untersuchungen an Männern mit überdurchschnittlicher Körpergröße (Darunter 1 XYY-Syndrom)	241
2.4 Cytogenetische und psychologische Untersuchungen an sozial auffälligen Jugendlichen (Darunter 3 XXY-Syndrome und 2 XYY-Syndrome)	257
2.5 Chromosomenuntersuchungen nach Poliomyelitis-Schluckimpfung	72
2.6 Strahleninduzierte Brüche nach Peteosthorgabe	6
2.7 Chromosomenuntersuchungen bei Arthrogryposis	11

Tabelle 7 Chromosomenanalysen 1969

<u>Zahl der Analysen</u>	<u>523</u>
nicht verwertbare Analysen	35
<u>1. Zahl der Analysen mit klinischer Indikation</u>	<u>198</u>
1.1 Kinder	
normal, weiblich	39
normal, männlich	39
Trisomie 21 , weiblich	10
Trisomie 21, männlich	20
Überzähliges metazentrisches Chromosom	2
D/G - Translokation	1
C/C - Translokation	1
nicht näher bestimmte Translokation	2
4p- (Wolf-Syndrom)	1
Turner-Syndrom	1
46,XY bei weiblichem Phänotyp	2
Trisomie 21 und XYY	1
Trisomie 21 Mosaik	1
XY-XXY Mosaik	1
1.2 Erwachsene	
1.2.1 Sterilitätssprechstunde	
normal, weiblich	10
normal, männlich	17
Turner-Syndrom	1
YYY -Syndrom	1
Klinefelter-Syndrom	1
XXXI-Syndrom	1
XXYY-Syndrom	1
Struktur-anomalie des Y-Chromosoms	1
46,XX, bei männlichem Phänotyp	1
Turner Mosaik	1
1.2.2 Genetische Familienberatung	
normal, weiblich	24
normal, männlich	15
C/C Translokation	1
nicht näher bestimmte Translokation	1
Struktur-anomalie des Y-Chromosoms	1

<u>2. Zahl der Analysen mit experimenteller Fragestellung</u>	<u>290</u>
2.1 Strahleninduzierte Brüche nach Peteosthorgabe	17
2.2 Untersuchung der Chromosomenveränderung in Leukozyten nach Impfung mit Röteln-Vaccine	67
2.3 Chromosomenuntersuchungen in Bayerischen Strafvollzugsanstalten (Darunter 3 XYY und 1 XXY Patient)	195
2.4 Chromosomenuntersuchungen bei Marfan-Syndrom	11

Chromosomenanalysen 1970

<u>Zahl der Analysen</u>	<u>621</u>
nicht verwertbare Analysen	81
<u>1. Zahl der Analysen mit klinischer Indikation</u>	<u>258</u>
1.1 Kinder	
normal, weiblich	34
normal, männlich	45
Trisomie 18	1
Trisomie 21, weiblich	20
Trisomie 21, männlich	29
Überzähliges metazentrisches Chromosom	1
D/G- Translokation	1
G/G- Translokation	2
C/D- Translokation	1
Turner-Syndrom	1
Klinefelter-Syndrom	1
XXYY-Syndrom	1
Strukturanomalie des Y-Chromosoms	1
46, XY bei weiblichem Phänotyp	1
D-Trisomie Mosaik	1
1.2 Erwachsene	
1.2.1 Sterilitätssprechstunde	
normal, weiblich	10
normal, männlich	27
Turner-Syndrom	1
Klinefelter-Syndrom	1
46, XY bei weiblichem Phänotyp	1
1.2.2 Genetische Familienberatung	
normal, weiblich	36
normal, männlich	35
Trisomie 21, weiblich	1
Trisomie 21, männlich	1
D/G-Translokation	1
G/G-Translokation	1
Nicht näher bestimmte Deletion	1
Strukturanomalie des Y-Chromosoms	1

<u>2. Zahl der Analysen mit experimenteller Fragestellung</u>	<u>282</u>
2.1 Mutagenitätsprüfung nach Cyproheptadintherapie	40
2.2 Strahleninduzierte Brüche nach Peteosthorgabe	3
2.3 Untersuchungen altersbedingter Chromosomenveränderungen (75-100jährige)	161
2.4 Untersuchung der Chromosomenveränderung nach Impfung mit Gelbfieber- Vaccine	70
2.5 Untersuchung der Chromosomenveränderung bei Sklerodermie	8

Chromosomenanalyse. 1971

<u>Zahl der Analysen</u>	<u>243</u>
nicht verwertbare Analysen	68
<u>1. Zahl der Analysen mit klinischer Indikation</u>	<u>248</u>
1.1 Kinder	
normal, weiblich	41
normal, männlich	42
Trisomie 13	1
Trisomie 21, weiblich	25
Trisomie 21, männlich	30
D/G-Translokation	3
Nicht näher bestimmte Translokation	1
Katzenschnur - Syndrom	1
Nicht näher bestimmte Deletion	1
Turner-Syndrom	2
46,XX bei weiblichem Phänotyp	1
1.2 Erwachsene	
1.2.1 Sterilitätssprechstunde	
normal, weiblich	22
normal, männlich	30
Turner-Syndrom	1
Klinefelter-Syndrom	6
1.2.2 Genetische Familienberatung	
normal, weiblich	20
normal, männlich	19
Trisomie 21, weiblich	1
D/G - Translokation	1
<u>2. Zahl der Analysen mit experimenteller Fragestellung</u>	<u>27</u>
2.1 Fertilitätsprüfung nach Cyproheptadintherapie	25
2.2 Strahleninduzierte Brüche nach Retrothoragabe	4

Tabelle 10

Chromosomenanalysen 1972

<u>Zahl der Analysen</u>	<u>352</u>
nicht verwertbare Analysen	42
<u>1. Zahl der Analysen mit klinischer Indikation</u>	<u>306</u>
1.1 Kinder	
normal, weiblich	33
normal, männlich	57
Trisomie 21, weiblich	23
Trisomie 21, männlich	34
D/G-Translokation	1
G/G-Translokation	1
Überzähliges metazentrisches Chromosomenfragment	1
18 p- (46,XX, 18p-)	1
nicht näher bestimmte Deletion	1
Turner-Syndrom	4
46,XY, bei weiblichem Phänotyp	1
G/G-Mosaik	1
XO/XY - Mosaik	1
46,XY,t(Bq+,Dq-) / 46,XY	1
1.2 Erwachsene	
1.2.1 Sterilitätssprechstunde	
normal, weiblich	14
normal, männlich	30
Turner-Syndrom	1
Klinefelter-Syndrom	9
Strukturanomalie des Y-Chromosoms (Yq-)	1
46,XY, bei weiblichem Phänotyp	1
Turner-Mosaik	1
Klinefelter-Mosaik	1
1.2.2 Genetische Familienberatung	
normal, weiblich	45
normal, männlich	40
D/G - Translokation	1
Trisomie 21, weiblich	1
nicht näher bestimmte Translokation	1
<u>2. Zahl der Analysen mit experimenteller Fragestellung</u>	<u>4</u>
2.1 Strahleninduzierte Brüche nach Peteosthorgabe	4

Tabelle 11

Überweisungsdiagnosen vom 1. 7. 63 - 31. 12. 65

<u>Überweisungsdiagnosen</u>	<u>pathologische Chromosomenbefunde</u>	
Morbus Down	Trisomie 21	1
Minderwuchs	45,XO,	1

<u>Überweisungsdiagnosen in alphabetischer Folge</u>	<u>normale Chromosomenbefunde</u>	
Epilepsie	normales Karyogramm	1
Mikrozephalus	normales Karyogramm	1
Morbus Hodgkin	normales Karyogramm	2
Sympathicogonion	normales Karyogramm	1
Vogelköpfiger Zwergwuchs	normales Karyogramm	3

Tabelle 12

Überweisungsdiagnosen 1966

<u>Überweisungsdiagnosen</u>	<u>pathologische Chromosomenbefunde</u>	
Morbus Down	Trisomie 21	7
	49,XXXXY	1
Turner-Syndrom	45,XO	2
Klinefelter-Syndrom	49,XXXXY	1
Panconi-Anämie	46,XX, vermehrt Brüche	1
<u>Überweisungsdiagnosen in alphabetischer Folge</u>	<u>normale Chromosomenbefunde</u>	
Cerebralschaden	normales Karyogramm	8
Gaumenspalte	"	1
Hermaphroditismus	"	2
Kartagener-Syndrom	"	1
Kollagenose	"	1
Krampfanfälle	"	2
Minderwuchs	"	2
Morbus Down	"	4
Morbus Hodgkin	"	2
Morbus Pfaundler-Hurler	"	2
Multiple Dysostosen	"	1
Multiple Mißbildungen	"	1
Ohrmißbildung	"	1
Primäre Amenorrhoe	"	2
Progressive Muskeldystrophie	"	1
Stoffwechselstörung	"	2
Taubstummheit	"	2
Wiskott-Aldrich-Syndrom	"	1

Tabelle 13

Überweisungsdiagnosen 1967

<u>Überweisungsdiagnosen</u>	<u>pathologische Chromosomenbefunde</u>	
Morbus Down	Trisomie 21	12
	G/G - Translokation	1
Multiple Mißbildungen	D/D - Translokation	1
Turner - Syndrom	45,X0	1
Klinefelter-Syndrom	47,XXY	2
<u>Überweisungsdiagnosen in alphabetischer Folge</u>	<u>normale Chromosomenbefunde</u>	
Cerebralschaden, Entwicklungsstörung	normales Karyogramm	10
Chondrodystrophie	"	1
Cranio-faciale Dysostose	"	1
Iriskolobom	"	1
Jodstoffwechselstörung	"	2
Klippel-Feil-Syndrom	"	1
Morbus-Down	"	1
Multiple Mißbildungen	"	3
Nierenanomalie	"	1
Primäre Nahtsynostose	"	1
Seelentaubheit	"	1

Tabelle 14

Überweisungsdiagnosen 1968

<u>Überweisungsdiagnosen</u>	<u>pathologische Chromosomenbefunde</u>	
Ullrich-Feichtinger-Syndrom	Trisomie 13	1
Multiple Mißbildungen	Trisomie 14	1
Morbus Down	Trisomie 21	11
Cri du chat - Syndrom	46,XX,5p-	1
Cerebralschaden	46,XX,18-,18r+	1
Morbus Pelizaeus-Merzbacher	46,XY,Gq-	1
Turner-Syndrom	45,X0	2
Klinefelter-Syndrom	47,XXY,	1
	46,XY,Yq-	1
Minderwuchs	46,XX,Xp-	1

<u>Überweisungsdiagnosen in alphabetischer Folge</u>	<u>normale Chromosomenbefunde</u>	
--	-----------------------------------	--

Arthrogryposis	normales Karyogramm	11
Cerebralschaden, Entwicklungsstörung	"	9
Chondrodystrophie	"	1
Fingermißbildung	"	1
Gammaparaproteinämie	"	1
Handmißbildung	"	1
Habituelle Abortneigung	"	2
Hypothyreose	"	1
Klinefelter-Syndrom	"	1
Marmorknochenkrankheit	"	1
Minderwuchs	"	2
Morbus-Down	"	6
Morbus Pelizaeus-Merzbacher	"	1
Morbus Pfaundler-Hurler	"	1
Multiple Mißbildungen	"	6
Muskeldystrophie	"	1
Ohrmißbildung	"	1
Taubstummheit	"	1
Turner-Syndrom	"	3

Tabelle 15

Überweisungsdiagnosen 1969

<u>Überweisungsdiagnosen</u>	<u>pathologische Chromosomenbefunde</u>	
Morbus Down	Trisomie 21	30
	Trisomie 21 und XYY-Syndrom	1
	Trisomie 21 Mosaik	1
	D/G - Translokation	1
Verdacht auf Arthrogryposis	C/C - Translokation, balanciert	1
	C/C - Translokation, unbalanciert	1
Perthes	nicht näher bestimmte Translokation	1
Multiple Mißbildungen	Wolf-Syndrom (46,XY,4p-)	1
	Überzähl. metazentr. Chromosom	1
Entwicklungsrückstand	Überzähl. metazentr. Chromosom	1
Turner-Syndrom	45,XO	2
Klinefelter-Syndrom	47,XXY	1
	48,XXYY	1
	48,XXXY	1
	47,XXY	2
Hochwuchs	46,XY bei weibl. Phänotyp	2

Überweisungsdiagnosen in alphabetischer Folge normale Chromosomenbefunde

Adrenogenitales Syndrom	normales Karyogramm	1
Albinismus	"	1
Aniridie	"	2
Apert-Syndrom	"	1
Buphthalmus	"	1
Cerebralschaden, Entwicklungsstörung	"	18
Hyperthyreose	"	1
Idiopathische Skoliose	"	1
Klinefelter-Syndrom	"	12
Krämpfe	"	2
Marfan-Syndrom	"	11
Meningoencephalozele	"	1
Mikrozephalus	"	4
Minderwuchs	"	2
Morbus Bechterew	"	1
Morbus Down	"	7
Morbus Pfaundler-Hurler	"	1

Überweisungsdiagnosen in alphabetischer Folge

normale Chromosomenbefunde

	normales Karyogramm	
Multiple Mißbildungen		12
Mutter zweier Kinder mit Mikrozephalus	''	1
Myeloblastenleukämie	''	1
Perthes	''	2
Prader-Willi-Syndrom	''	1
Primäre Amenorrhoe	''	4
Pseudohermaphroditismus	''	1
Röteln-Embryopathie	''	1
Sekundäre Amenorrhoe	''	1
Stillings-Türk-Duane-Syndrom	''	1
Trisomie 18	''	1
Tuberöse Sklerose	''	1
Turner-Syndrom	''	1

Tabelle 16

Überweisungsdiagnosen 1970

<u>Überweisungsdiagnosen</u>	<u>pathologische Chromosomenbefunde</u>	
Multiple Mißbildungen	Trisomie 18	1
Morbus Down	Trisomie 21	50
	D/G - Translokation	1
	G/G - Translokation	2
Turner-Syndrom	45,X0	2
	46,XY, bei weibl. Phänotyp	1
Klinefelter-Syndrom	47,XXY	1
	47,XXY	1
	48,XXYY	1
Pseudohermaphroditismus	46, XY bei weibl. Phänotyp	1
Ullrich-Feichtinger-Syndrom	D-Trisomie Mosaik	1
<u>Überweisungsdiagnosen in alphabetischer Folge</u>	<u>normale Chromosomenbefunde</u>	
Adipositas	normales Karyogramm	1
Aspermie	"	1
Cerebralschaden	"	18
Ellis van Grevelde-Syndrom	"	2
Gordan-Overstreet-Syndrom	"	1
Gynäkomastie	"	2
Habituelle Abortneigung	"	6
Hebephrenie mit ungeklärtem Hypogonadismus	"	1
Hochwuchs	"	2
Hodenaplasie	"	1
Hypogonadismus	"	2
Idiopathische Hypercalcinose	"	1
Klinefelter-Syndrom	"	15
Louis-Bar ^e -Syndrom	"	1
Mikrozephalus	"	1
Minderwuchs	"	2
Morbus Down	"	9
Morbus Pfaundler-Hurler	"	1
Multiple Mißbildungen	"	9
Myeloische Leukämie , Philadelphia-Chromosom	"	1
Nierenmißbildung	"	1
Oligospermie	"	1
Osteogenesis imperfecta	"	1

Überweisungsdiagnosen in alphabetischer Folge

normale Chromosomenbefunde

Pränatale Dystrophie	normales Karyogramm	2
Primäre Amenorrhoe	"	6
Progressive Muskeldystrophie	"	1
Rötelnembryopathie	"	1
Sklerodermie	"	8
Status Bonnevie	"	1
Turner-Syndrom	"	3
Verdacht auf cri du chat-Syndrom	"	1
Verdacht auf Gonadendysgenese	"	1
Wiskott-Aldrich-Syndrom	"	1

Tabelle 17

Überweisungsdiagnosen 1971

<u>Überweisungsdiagnosen</u>	<u>pathologische Chromosomenbefunde</u>
Verdacht auf Ullrich-Feichtinger-Syndrom	Trisomie 13 1
Morbus Down	Trisomie 21 54
	D/G - Translokation, unbalanciert 3
Mutter eines Kindes mit Translokationsmongolismus	D/G - Translokation, balanciert 1
Entwicklungsrückstand	45,XO 1
Turner-Syndrom	45,XO 2
Klinefelter-Syndrom	47,XXY 5
	46,XY, Yq- 1
Hypogonadismus	47,XXY 1
Pseudohermaphroditismus	46,XY bei weibl. Phänotyp 1

Überweisungsdiagnosen in alphabetischer Folge normale Chromosomenbefunde

Cerebralschaden	normales Karyogramm 15
Christian-Weber-Syndrom	" 1
Conradi-Rühnemann-Syndrom	" 1
Habituelle Abortneigung	" 7
Hochwuchs	" 5
Hypogonitalismus	" 1
Hypogonadismus	" 2
Impotentia generandi	" 1
Klinefelter-Syndrom	" 20
Krampfanfälle	" 1
Makrozephalus	" 1
Mc-Kusick-Syndrom	" 1
Mikrozephalus	" 4
Minderwuchs	" 5
Morbus Down	" 10
Multiple Mißbildungen	" 16
Mutter zweier Kinder mit Hydrozephalus	" 1
Primäre Amenorrhoe	" 4
Pseudohermaphroditismus	" 8
Sekundäre Amenorrhoe	" 2

Überweisungsdiagnosen in alphabetischer Folge

normale Chromosomenbefunde

Spastische Lähmung der Extremitäten	normales Karyogramm	1
Turner-Syndrom	"	5
Verdacht auf Cri du chat-Syndrom	"	1
Verhaltensstörung	"	2

Tabelle 18

Überweisungsdiagnosen 1972

<u>Überweisungsdiagnosen</u>	<u>pathologische Chromosomenbefunde</u>	
Morbus Down	Trisomie 21	7
	D/G-Translokation, unbalanciert	1
Mutter eines Kindes mit unbalancierter D/G - Translokation	D/G-Translokation, balanciert	1
Hydrozephalus	Trisomie 21	1
Minderwuchs	46, XY, Bq+, Dq-	1
Cerebralschaden	46, XX, 18p-	1
Turner-Syndrom	45, XO	3
Verdacht auf Trisomie E	45, XO	1
Klinefelter-Syndrom	47, XXY	8
Primäre Amenorrhoe	46, XY bei weibl. Phänotyp	1
Multiple Fehlbildungen	G/G - Mosaik	1
Pseudohermaphroditismus	XO/XY Mosaik	1
Primäre Amenorrhoe	Turner-Mosaik	1
Klinefelter-Syndrom	Klinefelter-Mosaik	1

Überweisungsdiagnosen in alphabetischer Folge normale Chromosomenbefunde

Adipositas	normales Karyogramm	2
Cerebralschaden	"	18
Fehlen beider Füße	"	1
Fehlgeburten	"	8
Genitalfehlbildung	"	1
Goltz-Gorlin-Syndrom	"	1
Hexadaktylie	"	1
Hochwuchs	"	1
Kallmann-Syndrom	"	1
Klinefelter-Syndrom	"	25
Kongenitale Epulis	"	1
Minderwuchs	"	1
Morbus Down	"	8
Morbus Pfaundler-Hurler	"	1
Morbus Recklinghausen	"	1

Überweisungsdiagnosen in alphabetischer Folge

normale Chromosomenbefunde

Multiple Fehlbildungen	normales Karyogramm	15
Primäre Amenorrhoe	"	5
Pseudohermaphroditismus	"	1
Turner-Syndrom	"	10
Unreife, generalisierte Ödeme	"	1
Verdacht auf männlichen Turner	"	1
Verdacht auf Trisomie E	"	1
Zwergwuchs	"	1

3. Methodik der Chromosomenpräparation.

Die im Genetischen Labor verwendete Methode beruht im Prinzip auf der von Moorhead et al. (1960) entwickelten Technik. Dem Kulturansatz von Lymphozyten aus dem peripheren Blut wird Phytohaemagglutinin (PHA) zugesetzt, das die Fähigkeit hat, einerseits die Erythrozyten zur Agglutination zu bringen und andererseits spezifisch die Zellteilung der Lymphozyten zu stimulieren. Nach der üblichen Inkubationszeit von 68 Stunden befinden sich die Lymphozyten gerade in einer Zellteilung, so daß zu diesem Zeitpunkt das Spindelgift Colchicin die Kernteilung in der Metaphase blockiert.

Die von ARAKAKI und SPARKES (1963) mitgeteilte Technik ermöglicht es mit einigen Tropfen Kapillarblut auszukommen.

Beschreibung der Methode: (Kollmann, 1970)

1. Sterile, graduierte, spitzkonische Zentrifugenröhrchen werden mit 5 ml des Chromosomenmediums 1 A (GIBCO, Grand Island Biological Co., bestehend aus Eagles Minimal-Medium, foetalem Kälberserum, Heparin, Penicillin, Streptomycin und PHA) gefüllt.
2. Aus der mit einer sterilen Lanzette verletzten Fingerbeere werden 0,2 ml Blut in einer heparinisierten Pipette angesaugt und sogleich in das Kulturröhrchen geblasen.
3. Die Kulturen werden bei 37°C 68 Stunden lang inkubiert.
4. 1 mg Colcemid (Ciba) wird in 9 ml Aqua dest. gemischt, davon werden 0,3 ml in jedes Kulturglas gegeben. Die Endkonzentration beträgt 6×10^{-6} g/ml Medium. Nach dem Durchmischen werden die Kulturen nochmals drei Stunden in den Brutschrank gestellt.
5. Drei Stunden nach Colcemid - Zugabe - bzw. 71 Stunden nach Kulturbeginn - wird der Bodensatz in den Röhrchen gut aufgeschüttelt und dann 5 min. bei 800 Umdrehungen / min. zentrifugiert. Der Überstand wird bis auf 0,5 ml abgesaugt.
6. Zu 0,5 ml Bodensatz gibt man 1,5 ml 37°C warmes Aqua dest. unter ständigem Schütteln zu und inkubiert für 15 min. bei 37°C. In der Zwischenzeit wird Fixativ aus 1 Teil Eisessig und 3 Teilen Methanol bereit.
7. Nach 15 min. Inkubationszeit mit Aqua dest. zentrifugiert man bei 600 Umdrehungen für 5 min. Der zellfreie Überstand wird bis auf 0,5 ml abgesaugt, der Unterstand mit etwa 4 ml Fixativ vorsichtig überschichtet und dann mit einer Pasteur-Pipette gut aufgerührt. Erneutes Zentrifugieren bei 800 Umdrehungen.
8. Der bräunliche, klare Überstand wird wieder bis 0,5 ml abgesaugt, erneute Fixierung mit 4 ml Fixativ, dann bleibt das Röhrchen 20 min. oder länger stehen. Ist der Bodensatz noch braun, wird Punkt 8 wiederholt.

9. Nach dem Zentrifugieren und Absaugen bis auf 0,5 ml wird der Rest kräftig aufgerührt und mit der Pasteur-Pipette auf fettfreie (durch ein Äther-Alkoholgemisch) und in Aqua dest. bei 4°C aufbewahrte Objektträger aufgetropft. Die Präparate werden dann über einer Gasflamme getrocknet.
10. Gefärbt wird mit frischer Giemsa-Lösung (Verdünnung 1:20 mit auf pH 7,2 gepuffertem Aqua dest.), nach 20 min. wird die Farblösung mit Aqua dest. wieder abgespült.
11. Die Einbettung der Präparate erfolgt mit Eukitt (hergestellt bei O. Kindler, Freiburg).

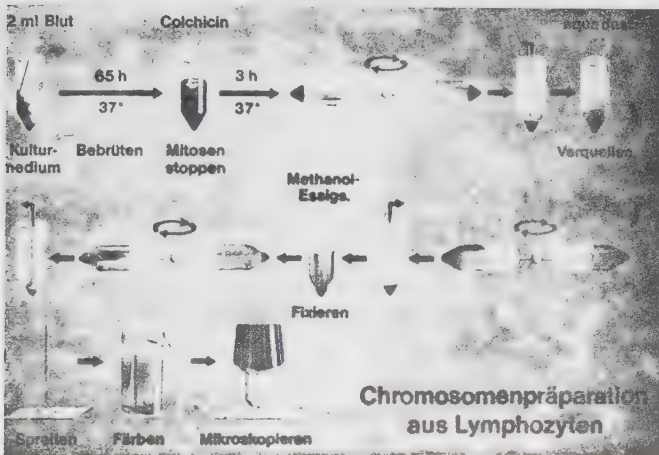


Abb. 1 Chromosomenpräparation aus Lymphozyten
(Daumer und Murken, 1970)

4. Chromosomenaberrationen

4.1 Autosomale Aberrationen

4.1.1 Numerische Autosomen-Aberrationen

Sie entstehen im allgemeinen durch Störungen während der Meiose. Wird dabei der komplette Satz des Chromosomenbestandes vervielfacht, so spricht man von Triploidie, Tetraploidie - Polyploidie. Triploidie wurde bei rund 3% der spontan abortierten menschlichen Embryonen festgestellt. Mitotische Polyploidisierung kann in Blutkulturen des Menschen durch Merkaptoverbindungen, Colchicin und ähnliche Substanzen ausgelöst werden.

Aneuploidie oder Heteroploidie liegt im Falle einer Abweichung von der zellspezifischen Chromosomenzahl vor. (Monosomie, Trisomie - Polysomie). Als Ursache wird Non-disjunction eines Chromosomenpaares während der Reifeteilung angesehen. Welche Faktoren dabei eine Rolle spielen, konnte bisher noch nicht festgestellt werden. Allerdings scheinen das Alter der Mutter, exogene Einflüsse, Hormone ebenso lokale Gewebshypoxydosen bei ovariellen Durchblutungsstörungen nicht ohne pathologische Wirkung zu sein. (Pelz, Mieler, 1970)

Für den Menschen sind von den Autosomen-Aberrationen hauptsächlich die Trisomien von klinischer Bedeutung, die in allen Chromosomengruppen gefunden werden. Sie führen jedoch oft zu solch schweren Mißbildungen, daß bereits ein intrauteriner Fruchttod erfolgt (Hienz, 1971). Bisher sind nur Trisomien der Gruppe D, E und G bekannt, die trotz schwerster klinischer Symptomatik mit dem Leben vereinbar sind.

4.1.1.1 Trisomie 21

Die Trisomie 21 wurde 1959 als erste Chromosomenaberration beim Menschen von Lejeune et al. entdeckt. Auf Grund ihrer klinischen Bedeutung soll sie an 1. Stelle der numerischen Aberrationen besprochen werden.

Unter den Patienten der Kinderpoliklinik wurde dieses Krankheitsbild mit freier Trisomie des G-Chromosoms zwischen dem 1.7.1963 und dem 31.12.1972 236 mal diagnostiziert.



Abb. 2 Mongoloider fünfjähriger Knabe

An typischen äußeren Symptomen sieht man den rundlichen Kopf mit abgeflachtem Hinterhaupt, eine kurze Nase mit flachem, breitem Rücken, die oft schielenden Augen, eine dicke Zunge im leicht geöffneten Mund, niedrig angesetzte Ohren, sowie kurzfingerige, plumpe Hände, die auf der Innenseite eine durchgehende Querfurchen aufweisen. Die Bezeichnung Mongolismus geht auf die schräge Lidachse und eine oftmals vorhandene Lidfalte zurück, Merkmale, die für Angehörige der mongoloïden Rasse typisch sind. Doch liegt dieser Ähnlichkeit kein genetischer Zusammenhang zugrunde, wie es Langdon Down, nach dem das Syndrom auch benannt wird, angenommen hatte. Die Bezeichnung mongoloïde Idiotie weist auf den stets hervortretenden Schwachsinn hin, der betroffene Kinder im günstigsten Fall hilfschulfähig werden läßt. Die Lebenserwartung ist infolge angeborener Herzfehler und erhöhter Infektanfälligkeit, besonders der Atemorgane, herabgesetzt. Bis zum Ende des sechsten Lebensjahres sind 50 - 60 % der Kinder gestorben. Warum das überzählige Chrom-

mosom alle diese Defekte bewirkt ist im Grunde unbekannt. Man vermutet eine gestörte Genbalance, insbesondere von Regulatorgenen, die zu einer Störung von Stoffwechsel-Regulationsmechanismen führt.

Geordnetes Karyogramm eines mongoloiden Mädchens

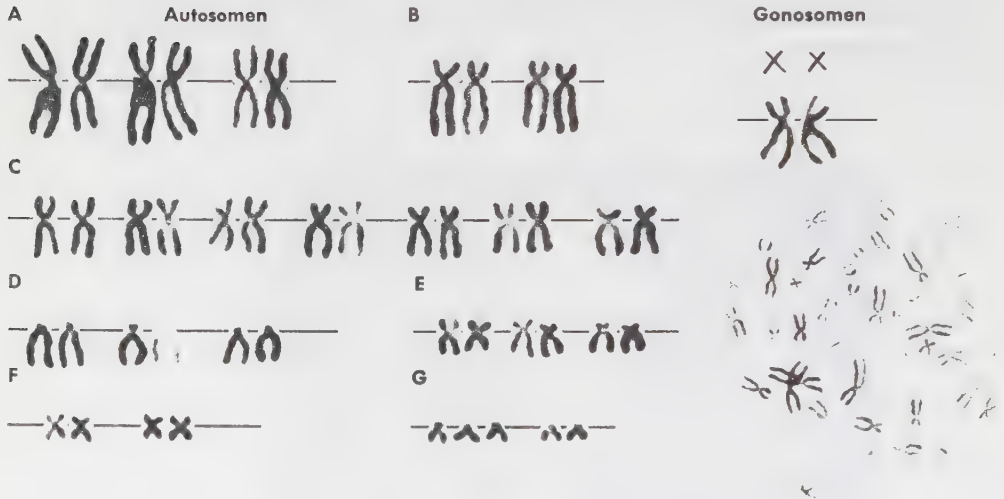


Abb. 3 Karin-Maria T. geb. 14.10.67 47,XX,21+

Insgesamt zählt man 47 Chromosomen. Beim Versuch homologe Partner zu ordnen, bleibt eines der kleinen akrozentrischen Chromosomen der G-Gruppe übrig. Es ist ein Chromosom Nr. 21, d.h. das etwas kürzere und autoradiographisch stärker markierbare Chromosom der G-Gruppe. Dieses Chromosom ist somit dreimal vorhanden.

Altersabhängigkeit und Entstehung der Trisomie 21

Im Durchschnitt treffen auf 1000 Geburten 1,7 mongoloide Kinder, also eines auf 600. Schlüsselte man die Geburten nach dem Alter der Mütter bzw. der Väter auf, so ergibt sich die in Abb. 4 dargestellte Häufigkeitszunahme mit steigendem Alter der Mütter, während das Alter der Väter ohne Einfluß ist. Daraus kann man schließen, daß das überzählige Chromosom von der Mutter stammt. Die Schemazeichnungen zeigen,

wie durch Non-disjunction der beiden Chromosomen Nr. 21 in der Meiose der Ureizelle ein Ei mit zwei Chromosomen Nr. 21 und durch Befruchtung mit einem normalen Spermium eine Zygote mit drei Chromosomen Nr. 21 entstehen kann. Die Paarung der homologen Chromosomen wird bereits in den Ureizellen des weiblichen Embryos vollzogen, die Meiose aber erst bei der erwachsenen Frau kurz vor dem Eisprung fortgesetzt und nach der Befruchtung abgeschlossen.

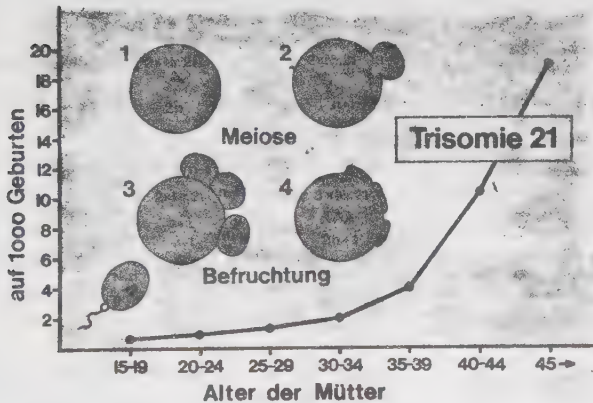


Abb. 4 Altersabhängigkeit und Entstehung der Trisomie 21

Die Ursache für das Nichttrennen eines Chromosomenpaares in der Meiose kennt man nicht. Auch kann man nur Vermutungen äußern, weshalb dieses Ereignis bei der Reifung älterer Ureizellen häufiger eintritt. Chromosomen mit endständigem oder fast endständigem Zentromer scheinen dafür anfälliger zu sein; jedenfalls betreffen weitere bekannte autosomale Aberrationen Chromosomen dieses Typs.

Werden Mongoloide erwachsen, so gelangen sie aus soziologischen Gründen meist nicht zur Erprobung ihrer Fortpflanzungsfähigkeit. Immerhin sind bisher einige mongoloide Mütter bekannt geworden. Unter ihren Kindern kommen normale und mongoloide in einem Verhältnis vor, das mit der Erwartung von 1:1 zu vereinbaren ist.

4.1.1.2 Trisomie 13

1960 wurden von Patau et al. ein Säugling mit multiplen Mißbildungen des Gehirns und der Augen (Arhinencephalie, Mikrophtalmie), des Gesichtsschädels (Lippen-Kiefer-Gaumenspalte), der Extremitäten (Polydaktylie), des Herzens und der Urogenitalorgane beschrieben. Die Chromosomenanalyse ergab 47 Chromosomen, wobei ein Chromosom der Gruppe D (13-15) dreifach vorhanden war.

Aus der Tatsache, daß das klinische Bild der in der Folgezeit beschriebenen Fälle von D-Trisomie ziemlich einheitlich war, wurde geschlossen, daß stets das gleiche D-Chromosom dreifach vorkam. Nach morphologischen Kriterien allein war das überzählige Chromosom jedoch keinem der drei Chromosomenpaare zuzuordnen. Erst mit Hilfe der Autoradiographie konnten die D-Chromosomen auf Grund ihrer verschiedenen Markierungsmuster und des Markierungsgrades unterschieden werden. Nach Yunis et al. (1964) wurde dann in Anlehnung an Therman et al. (1961) das am spätesten replizierende Paar als D_1 bezeichnet. Da das überzählige Chromosom stets im Markierungsmuster diesem Paar entsprach, wurde der Chromosomenbefund als D_1 -Trisomie (Chromosom Nr. 13) klassifiziert.

Die Häufigkeit der Trisomie 13 beträgt etwa 0,15 %. Unter den von uns untersuchten Kindern konnte die Diagnose zweimal gestellt werden. Die Symptomatik ist in Tabelle 19 dargestellt (nach Vogt, Keller-Wiskott, 1969).

Allgemeinerscheinungen	Geringe Lebenserwartung, Gedeihstörung
Zentralnervensystem	Psychomotorische Rückständigkeit, Schwachsinn, Taubheit, Arhinenzephalie, Apnoische Anfälle, Krampfanfälle,
Skelet, Muskulatur, Bindegewebe	Mikrozephalie, Mikrogenie, Mikrognathie, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Hypotonie, Polydaktylie (V), Syndaktylie, Spina bifida, Überstreckbarkeit der Daumen, Hände in Fauststellung, Hämangiome,
Handfurchen und Papillarleisten	Vierfingerfurchen, distaler Triradius
Augen	Mikrophthalmie, Kolobome,
Ohren	Tiefsitzende, deformierte Ohrmuscheln
Nase	Platte Nase (Skeletdefekt)
Herz	Mißbildungen, vor allem Ventrikelseptumdefekt
Urogenitaltrakt	Nieren- und Genitalmißbildungen (Hydronephrose, Uterus subseptus, Kryptorchismus)
Magen-Darm-Trakt	Malrotation, Nebenmilzen u.s.w.

Doris G. , geb. 1968, ist eines der beiden Kinder. Das 2550 g schwere, mäßig reife Neugeborene kam mit unregelmäßiger Atmung, perioraler Cyanose, Tachycardie, lautem systolischem Geräusch, reichlich mittelblasigen RG's über beiden Lungen und multiplen Mißbildungen zur Aufnahme. Der Kopf war breit, fast quadratisch, mit weit klaffenden Schädelnähten, tiefsitzenden Ohren und breiter Nasenwurzel. Eine Gaumenspalte war vorhanden, während die Lippenspalte fehlte. Am 5. Finger rechts und links hingen kleine Hautgebilde. Wegen des eigenartigen wimmernden Schreiens bestand Verdacht auf ein Katzenschrei-Syndrom, der sich aber bei der akustischen Analyse nicht bestätigte. Das Kind verstarb, 25 Tage alt, an einem apnoischen Anfall.

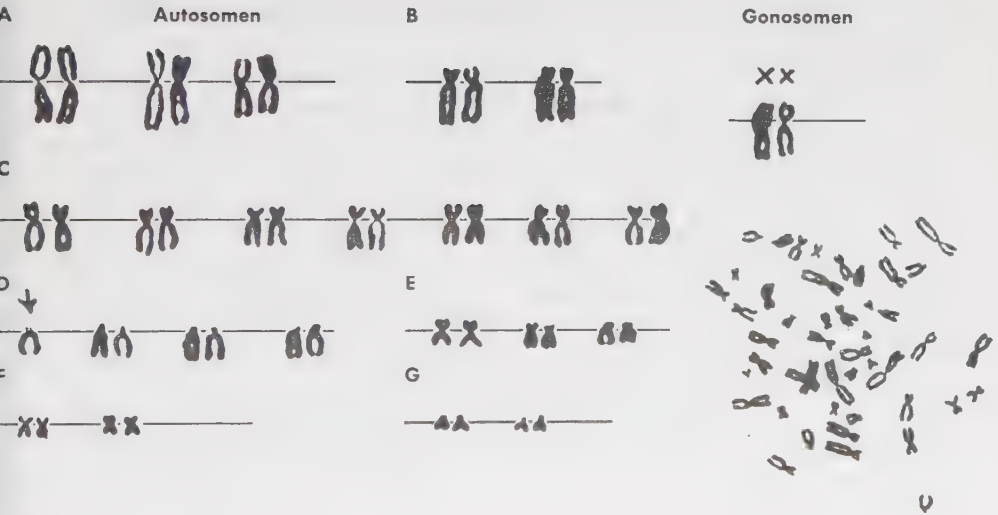


Abb. 5 Doris G. , geb. 21. 8. 68 , 47,XX,13+

4.1.1.3 Trisomie 14

1970 konnte von Murken und Mitarb. zum ersten mal eine Trisomie D₂ (Chromosom Nr. 14) nachgewiesen werden.

Die Patientin I.K. wurde 1967 geboren. Zu diesem Zeitpunkt war der Vater 40, die Mutter 37 Jahre alt. Die Schwangerschaft verlief komplikationslos. Die Geburt war erschwert. Gewicht 2850 g, Länge 51 cm.

Die Chromosomenanalyse der Eltern ergab bei der Auswertung von je 30 Metaphasen ein normales Chromosomenbild. Die Familienanamnese ist unauffällig.

Cytogenetische Untersuchungen

Material und Methode

Zur Chromosomenanalyse wurden Lymphozyten des peripheren Blutes verwendet. Die Methode der Blutkultur und der Chromosomenpräparation erfolgte nach der abgewandelten Makromethode von Moorhead et al. (1960) und der modifizierten Mikromethode von Arakaki u. Sparkes (1963).

Zur Autoradiographie wurde den Kulturen nach Moorhead (Makromethode) 6 Stunden vor dem Ende der 68stündigen Inkubationszeit ³H-Thymidin in einer Konzentration von 1 γ Ci/ml zugegeben. 3 Std vor der Fixierung wurden die Kulturen mit 0,1 μ Colcemid/ml Medium behandelt. Nach der Präparation und Färbung wurden die Objektträger mit flüssiger Filmemulsion (NTB-2, Kodak) überzogen. Die Expositionszeit betrug 5 Tage, die Entwicklungszeit (Entwickler D-19b, Kodak) 3 min bei 20°C. Für die detaillierte autoradiographische Analyse wurden 25 markierte Metaphasen herangezogen. Von jeder Mitose wurden die Silberkörner über sämtlichen Chromosomen (ausgenommen das spät replizierende X) gezählt. Für die D-Gruppen-Chromosomen wurden das Markierungsmuster und der Markierungsgrad in den von Büchner et al. (1968) angegebenen Zonen ermittelt. Die Identifizierung der homologen D-Chromosomen erfolgte nach bisher bekannten Kriterien (Bauchinger u. Schmid, 1970). Die Reihenfolge der Chromosomen innerhalb der Gruppen der drei verschiedenen D-Chromosomentypen wurde durch Zufallsziehung gewonnen.

Befund

Bei der Chromosomenanalyse von 80 gut ausgebreiteten Metaphasen fand sich ausnahmslos ein überzähliges Chromosom der D-Gruppe. Besondere strukturelle Chromosomendefekte waren nicht vorhanden. Für die numerische Verteilung ergab sich folgendes Bild (Tabelle 20)

Tabelle 20

Gesamtzahl ausgewerteter Zellen	Numerische Verteilung der Chromosomen			
	44	45	46	47
80	-	-	5	75

Tabelle 21 Silberkornmarkierung der D-Chromosomen in den einzelnen Segmenten
(s. auch Abb. 8)

Zahl der ausge-
werteten Metaphasen



Gesamtsilberkornzahl (ohne
spät replizierende X-Chromo-
somen)

25

Chromosom D ₁				
a)	19	108	83	28
b)	19	98	70	26
Chromosom D ₂				
a)	14	45	57	20
b)	13	35	61	22
c)	10	31	55	25
Chromosom D ₃				
a)	4	7	13	9
b)	7	7	10	14

5176



Abb. 6 Ingrid K., geb. 4.8. 1967, 47,XX,14+



Abb. 7 Ingrid K. , geb. 4.8.1967 , 47,XX,14+

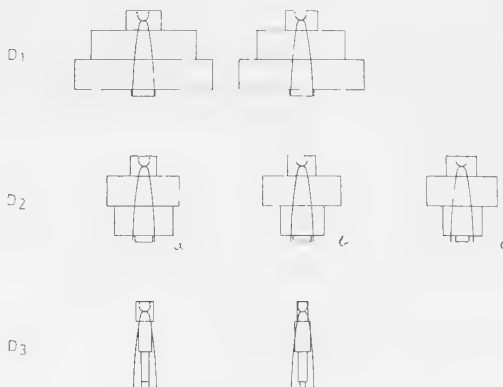


Abb.8 Autoradiographische Markierungsmuster der D-Chromosomen. Die Kästchen zeigen den Markierungsgrad in den von Büchner et al. (1968) angegebenen Zonen (zugrundegelegte Werte Tabelle 21)

In Zellen mit der Chromosomenzahl 47 war das überzählige D-Chromosom stets vorhanden.

Zur autoradiographischen Analyse wurden 25 Zellen verwendet. Die zusammengefaßten Daten sind in Tabelle 21 und Abb. 8 dargestellt. Markierungsgrad und Markierungsmuster lassen den Schluß zu, daß es sich bei dem überzähligen D-Chromosom um ein D_2 -Chromosom handelt (Abb. 6 - 8)

Der Markierungsgrad der jeweiligen homologen D_1 -, D_2 - und D_3 -Chromosomen zeigt keine signifikanten Unterschiede ($D_1: \chi^2 = 1,34$; $P > 10,0\%$. $D_2: a/b = 0,062$; $P > 70,0\%$. $a/c \chi^2 = 0,76$; $P > 30,0\%$. $b/c \chi^2 = 0,33$; $P > 50,0\%$. $D_3: \chi^2 = 0,26$; $P > 50,0\%$). Das weist auf eine weitgehend synchrone Reduplikation der Homologen in der späten S-Phase hin. Das Chromosomenmuster der Probandin kann somit durch die Formel $47,XX,14+$ charakterisiert werden, d.h. es liegt eine Trisomie D_2 (Chromosom Nr. 14) vor. Bei der Chromosomenanalyse von Hautfibroblasten (E.Passarge, Institut für Humangenetik der Universität Hamburg) ergab sich ebenfalls eine D_2 -Trisomie.

Tabelle 22

Chromosomentyp	Häufigkeit im diploiden Satz	Beteiligung an 36 Assoziationsfiguren	In Prozent
13	2	10	13,0
14	3	28	36,4
15	2	16	20,8
G	4	23	29,8

Tabelle 23 Häufigkeit der beobachteten Assoziationsfiguren

Assoziationsfiguren	Häufigkeit	Assoziationsfiguren	Häufigkeit
13/14	4	14/G	11
13/15	1	15/G	5
14/15	7	13/14/G	1
14/14/15	1	13/15/G	1
14/14/14/15	1	G/G	1
13/G	3		

Assoziationsverhalten

In 25 Zellen treten 36 Assoziationsfiguren auf, an denen insgesamt 77 Satellitenchromosomen beteiligt sind. Für die einzelnen Chromosomentypen ergibt sich folgende Verteilung (Tabelle 22).

Die 3 als Nr. 14 bezeichneten Chromosomen sind in 36,4 % an Assoziationen beteiligt, das ist häufiger als die Summe der Assoziationen der Chromosomen 13 und 15.

Die Häufigkeit der beobachteten Assoziationsfiguren gibt Tabelle 23 wieder.

Die Analyse der Satelliten-Assoziationen ergibt keinen Hinweis darauf, welches der 3 D₂-Chromosomen das überzählige ist.

Tabelle 24 Vergleich der Symptomatik der Trisomie 13 und 14

Symptome	Trisomie 13	Trisomie 14
1. Psychosomatischer Entwicklungsrückstand	+	+
2. Kraniocephale Dysplasie	+	+
3. Lippen-Kiefer-Gaumenspalte	+	(+)
4. Angeborene Taubheit	+	-
5. Ohrmuschelmißbildung	+	+
6. Angeborene Augendefekte	+	-
7. Mißbildung des Herzens	+	-
8. Mißbildung des Urogenitalsystems	+	-
9. Polydaktylie	+	-
10. Daumenhypoplasie	+	-
11. Fersensporn	+	-
12. Capilläre Hämangiome	+	-
13. Aplasie der Nasenwurzel	+	-
14. Schmale hohe Beckenschaufeln	-	+
15. Fehlen der 12. Rippe	+	-
16. Anlage einer 13. Rippe	-	+



Abb. 9 Hypertelorismus, breite Sattelnase, ungleiche Lidspalten bei dem Kind Ingrid K.

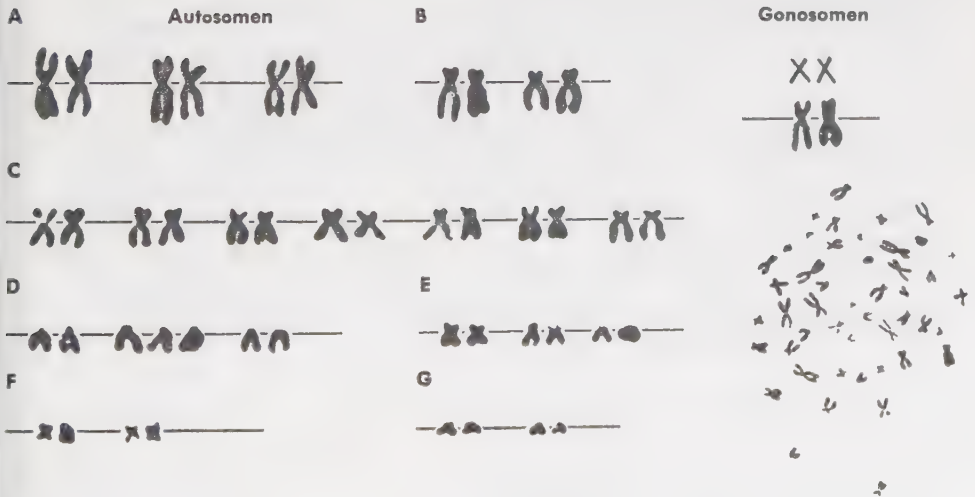


Abb. 10 Ingrid K., geb. 4.8.1967, 47,XX,14+

Diskussion

Auf Grund der oben dargestellten cytogenetischen Befunde dürfte es sich bei dem überzähligen Chromosom sicher um ein Chromosom D_2 (Nr. 14) handeln. Auch der klinische Befund weicht so deutlich von dem Krankheitsbild der D_1 -Trisomie ab, daß von uns von Anfang an angenommen worden war, daß es sich bei dem Krankheitsbild nicht um das Patau-Syndrom handeln konnte. Aus diesem Grund wurde auch die ausführliche Falldarstellung gegeben.

Leiber (1968) hat die Grundsymptomatik und die Zusatzsymptomatik der einzelnen autosomalen Trisomien voneinander abgegrenzt. Dabei sind unter Grundsymptomatik diejenigen Erscheinungen zusammengefaßt, die bei praktisch allen autosomalen Chromosomopathiesyndromen vorkommen. Unsere Patientin weist folgende Grundsymptomatik auf:

Oligophrenie, Tonusstörungen, Ohrmuscheldysplasie und kraniofaciale Dysmorphie. Das Kind hat, soweit klinisch erkennbar, keine Mißbildungen am Herzen, an den Nieren, an den Augen und ist nicht taub.

Für die Differentialdiagnose besonders wichtig ist die sog. Zusatzsymptomatik, die es erlaubt, ein eigenes, abgegrenztes spezifisches Muster für die Chromosomenaberration festzustellen. Oft ist diese Zusatzsymptomatik an sich wiederum unspezifisch und häufig ist sie diskreter als jeder einzelne Bestandteil der Grundsymptomatik (Leiber, 1968).

Als Zusatzsymptomatik der Trisomie D_1 steht die Arhinencephalie mit Nasenhypoplasie im Vordergrund, es folgen in der Häufigkeit der Symptomatik die Hexadaktylie, häufig verbunden mit einer Daumenhypoplasie, die ulnare Handdeviation, typische Handhaltung im Faustschluß, wobei die Streckung der Finger oft unmöglich ist, Dysplasie der Fingernägel, multiple capilläre Hämangiome und eine vorspringende Ferse. Von diesen Symptomen fehlen, wie in der Tabelle 24 dargestellt, bei unserer Patientin mit D_2 -Trisomie die Extremitätenfehlbildung, also Hexadaktylie und Daumenhypoplasie, es finden sich keine capillären Hämangiome, die knöcherne Nasenwurzel ist altersentsprechend ausgebildet. Durch die Zusatzsymptomatik der D_1 -Trisomie ist also eine Abgrenzung des beschriebenen Falles vom Patau-Syndrom möglich.

4.1.1.4 Trisomie 18

In der nachstehenden Tabelle sind wesentliche Merkmale der bisher beschriebenen Fälle von E-Trisomie dargestellt (nach Vogt, Keller-Wiskott, 1969) .

Tabelle 25

	Trisomie E (16-18)
Allgemeinerscheinungen	Geringe Lebenserwartung, Gedeihstörung, Niedriges Geburtsgewicht, Icterus prolongatus,
Zentralnervensystem	Psychomotorische Rückständigkeit, Schwachsinn, (Taubheit), (Hirnmisbildung), (Apnoische Anfälle)
Skelet, Muskulatur, Bindegewebe	Mikrozephalie, ausladendes Hinterhaupt, typ. Gesichtsausdruck, Mikrogenie, Mikrostomie, Mikrognathie, hoher Gaumen (Lippen-Kiefer-Gaumenspalte), Hypertonus, Ophisthotonus, Syndaktylie, Anomalien des Thorax (kurzes Sternum) u. Beckens, typ. Handstellung: Ulnarabduktion der Finger, Zeigefinger überkreuzt Mittelfinger, Gelenkkontrakturen, Hammerzehen, Muskelaplasien, Zwerchfellücken, Hernien, Cutis laxa,
Handfurchen und Papillarleisten	Bogenmuster auf den Fingerbeeren,
Augen	Hypertelorismus,
Ohren	tiefsitzende, deformierte Ohrmuscheln,
Herz	Mißbildungen, vor allem Ventrikelseptumdefekt, Klappen- u. Gefäßanomalien,
Urogenitaltrakt	Nierenanomalien (Hufeisenniere, Doppelnieren, Hydronephrose), Genitalmißbildungen,
Magen-Darm-Trakt	Meckelsches Divertikel, verstreutes Pankreasgewebe, Stenose von Rectum oder Anus

Die Häufigkeit der Trisomie 18 beträgt etwa 0,13 %. Wir haben das Krankheitsbild bei einer Frühgeburt diagnostiziert.

Patientin: Charlotte L. geb. 20.11.70 , Karyogramm: 47,XX,18+

Die Schwangerschaft wurde 15 Tage vor dem errechneten Termin wegen drohender kindlicher Asphyxie, Arrhythmie der kindlichen Herztöne und niedrigem Östrogengehalts durch Sectio beendet. Geburtsgewicht 1670 g, Länge 41 cm. Das Kind wurde sofort in die Universitätsklinik München verlegt. Aufnahmebefund: Somnolentes , kraftloses, untergewichtiges, weibliches Neugeborenes mit Zeichen der Unreife. An Mißbildungen lagen vor: plumpe Zehen, Supinationsstellung der Füße, Zwangsbeugehaltung der Arme, bds. Fäusteln, nach hinten ausladendes Hinterhaupt, große Fontanelle 3x3 cm, auffallend breite, vordere Sagittalnaht (1 cm), kleines Gesicht mit Deviation der Nase nach rechts, angedeutete Hasenscharte, Gaumenspalte, kurzer Hals, Pterygium colli, kurzes Sternum und Klitorishypertrophie.

Nach wenigen Stunden Exitus letalis unter dem Bild eines Atem- und Herzversagens.

Sektionsbefund:

Bilaterale caudale Verschmelzungsnieren mit ventral abgehenden Ureteren. Einzelne kleine Nierenrindenzysten am unteren Pol der rechten Nierenhälfte. Vollständiger Uterus duplex mit Vagina bipartita. Ileumdivertikel, Atelektase und Hyalinose der Lungen.

Die Eltern, 31 und 34 Jahre alt, haben ein weiteres, 1969 geb. Kind, bei dem eine Klitorishypertrophie festgestellt wurde.

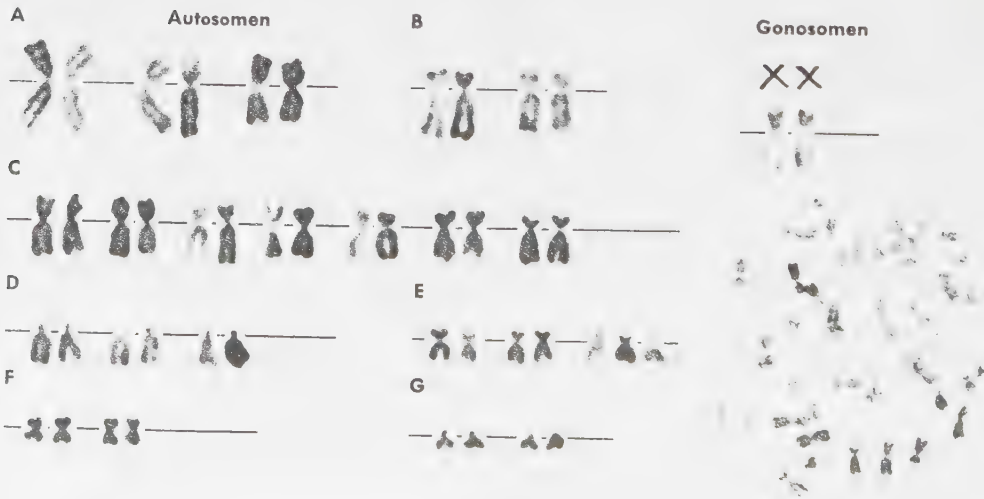


Abb. 11 Charlotte L. geb. 20.11.70 , 47,XX,18+

4.1.1.5 Überzähliges metazentrisches Chromosom

Sabine G. , geb. am 21. 10. 1968, ist das erste Kind aus der ersten Schwangerschaft der Mutter. Die Mutter ist 155 cm groß, 1961 wurde ihre Aortenisthmusstenose operiert, seit 4 Jahren ist sie wegen Unterfunktion der Schilddrüse in Behandlung. Zu Beginn der Schwangerschaft im April 1968 wurde auf Grund von Magenbeschwerden eine Magen-Brei-Passage veranlasst; damals war die Schwangerschaft noch nicht bekannt. Geburt des Kindes 6 Wochen vor dem Termin, Gewicht 2550 g, Länge 46 cm.

Befund:

Zeichen der Unreife, gesteigerte Reflexe, vogelartiges Profil, Lidödeme, Mikrophthalmie, abnorme Fingerhaltung und Hypoplasie der Nägel beider Daumen, Gibbus der oberen BWS, Schreien mit hoher, näselnder Stimme. EEG: vielherdige Epilepsie, die zusammen mit den multiplen Mißbildungen auf cerebrale Dysplasien hinweist.

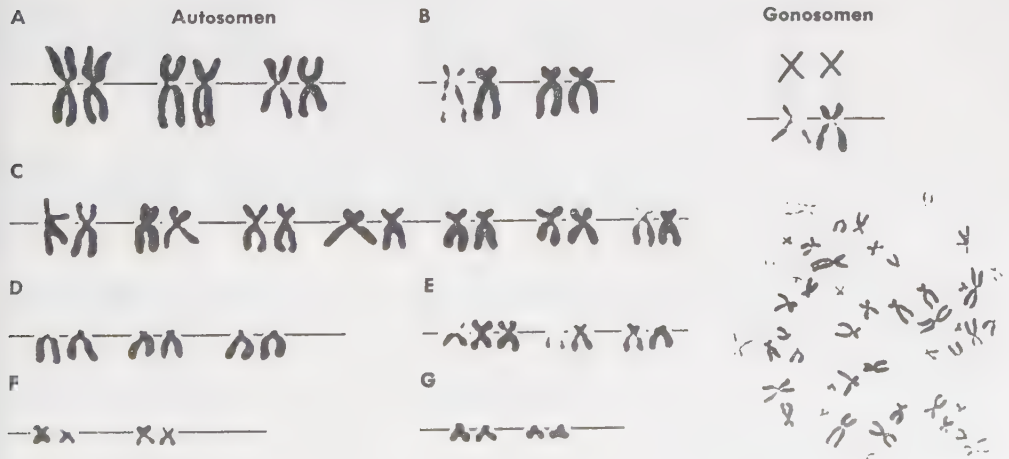
Carotisangiographie: Corticale Atrophie fronto-parietal rechts bei Verdacht auf Sinusthrombose. Beurteilung der Pneumenzephalographie: Hydrozephalus universalis.

Chromosomenbefunde:

Die Eltern weisen ein nach Zahl und Struktur normales Chromosomenbild auf.

Bei dem Säugling fanden sich in allen 56 ausgewerteten Mitosen ein überzähliges Chromosom, das im Karyogramm am ehesten einem Chromosom Nr. 16 zugeordnet werden könnte.

Diese wie weitere Möglichkeiten, z.B. Trisomie 18 mit zusätzlicher Translokation, partielle C-Trisomie, werden derzeit mit Hilfe der Banding-Technik geprüft.



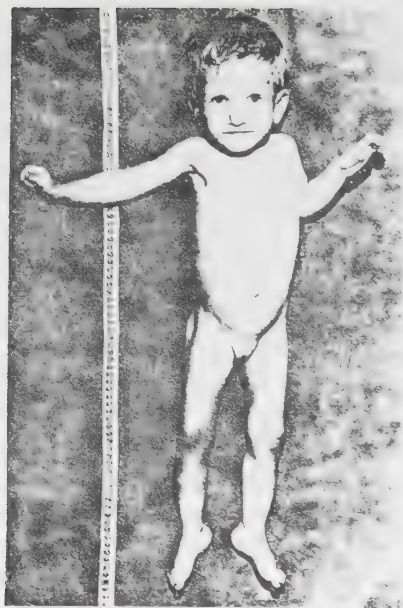


Abb. 13

Sabine G., geb. 21. 10. 1968 , 47, XX, meta+

4.1.2 Strukturelle Autosomenaberrationen:

Strukturelle Chromosomenaberrationen oder Chromosomenmutationen treten gehäuft nach Bestrahlungen oder Behandlung mit Chemikalien auf. Sie beruhen auf Brüchen in den Chromosomen. In der Meiose gehen Bruchstücke ohne Zentömer meist verloren; sind sie endständig spricht man von Defizienzen, bei interkalaren Bruchstücken von Deletionen. Da die Trennung beider Formen nicht möglich ist, benutzen wir in Anlehnung an Rieger und Michaelis in jedem Fall die Bezeichnung Deletion.

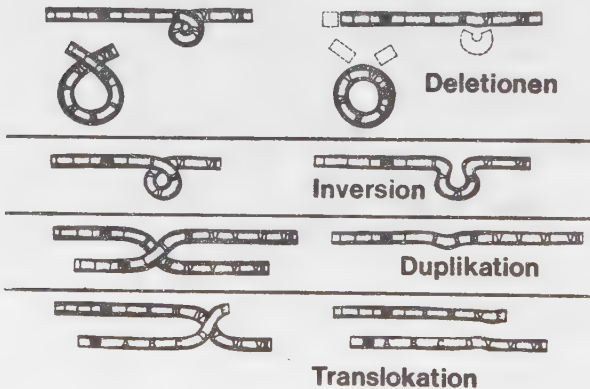


Abb. 16

Bei der Drehung eines interkalaren Segments und erneutem Einbau in entgegengesetzter Richtung spricht man von Inversion.

Duplikationen entstehen durch Cross-over zweier homologer Chromosomen an heterologer Stelle. Beim Partnerchromosom fehlt das entsprechende Stück.

Translokationen kommen durch Cross-over zwischen nicht homologen Chromosomen zustande.

4.1.2.1 Translokationen

Translokationen sind Strukturveränderungen an den Chromosomen, in deren Verlauf ein Chromosomenfragment in neuer Lage im gleichen Chromosom eingebaut bzw. auf ein anderes Chromosom übertragen oder 2 Segmente zwischen homologen oder inhomologen Chromosomen ausgetauscht werden.

Bei der balancierten Translokation der akrozentrischen Chromosomen sind durch Aneinanderlagerung zweier Chromosomen insgesamt nur 45 vorhanden; für den Phänotyp ist dies ohne Konsequenz. Klinisch am wichtigsten sind die D/G, G/G und D/D -Translokationen.

Die unbalancierte D/G-Translokation entsteht durch Verlagerung eines überzähligen G-Chromosoms auf ein Chromosom Nr. 15. Bei einem solchen Translokationsträger finden sich immer pathologische Symptome. Familiär gehäuft kann diese Aberration auftreten, wenn ein Elternteil Träger einer balancierten Translokation ist.

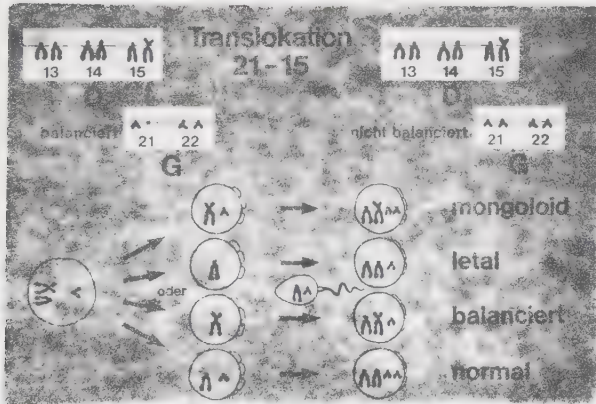


Abb. 17

Das Schema zeigt vier Möglichkeiten der Chromosomenverteilung eines balancierten Translokationsträgers bei der Keimzellbildung und Befruchtung. Da die Zygote mit der Monosomie 21 offenbar nicht entwicklungsfähig ist, bleibt für die Geburt eines Mongoloiden, eines Translokationsträgers und eines Normalen bei Ehen dieses Typs eine rechnerische Wahrscheinlichkeit von $1/3 = 33\%$. Mehrere mongoloide Kinder in

einer Familie sind aber nicht unbedingt ein Zeichen für eine 21-Translokation. Es sind auch Familien bekannt, in denen man eine erbliche Disposition für Non-disjunction bei einem Partner annehmen muß.

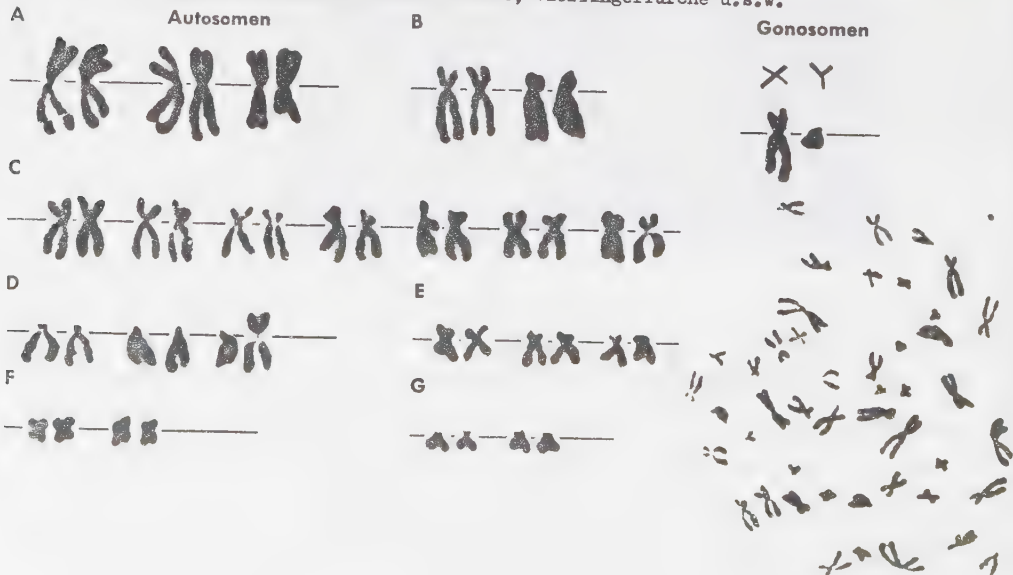
4.1.2.1.1 Unbalancierte D/G - Translokation

Bei einigen Patienten mit charakteristischer mongoloider Symptomatik findet man einen Karyotyp von 46 Chromosomen. Zwar ist auch hier ein überzähliges Chromosom vorhanden, es liegt aber nicht frei vor sondern ist auf ein anderes Chromosom translociert. Die D/G - Translokation, d.h. die Übertragung eines überzähligen Chromosoms der Gruppe G (21) auf ein Chromosom der Gruppe D konnte im Genetischen Labor neunmal diagnostiziert werden.

Patient Thomas A. geb. 28.10.1966 Karyogramm: 46,XY,D-, t(DqGq)+

Bei dem 5jährigen Buben bestanden, wie übereinstimmend bisher von allen nicht balancierten Translokationstrisomien 21 beschrieben, die typischen Merkmale des Mongolismus wie:

Brachycephaler Schädel, Epikanthus, breite Nasenwurzel, Sattelnase, Makroglossie, Muskelhypotonie, überstreckbare Gelenke, Vierfingerfurche u.s.w.



4.1.2.1.1

D/G - Translokation

Die beiden Karyogramme zeigen eine balancierte D/G-Translokation der Mutter Anneliese N. und eine unbalancierte ihres Sohnes Maximilian N. Während die Mutter phänotypisch gesund ist, zeigt sich beim Sohn die mongoloide Symptomatik.

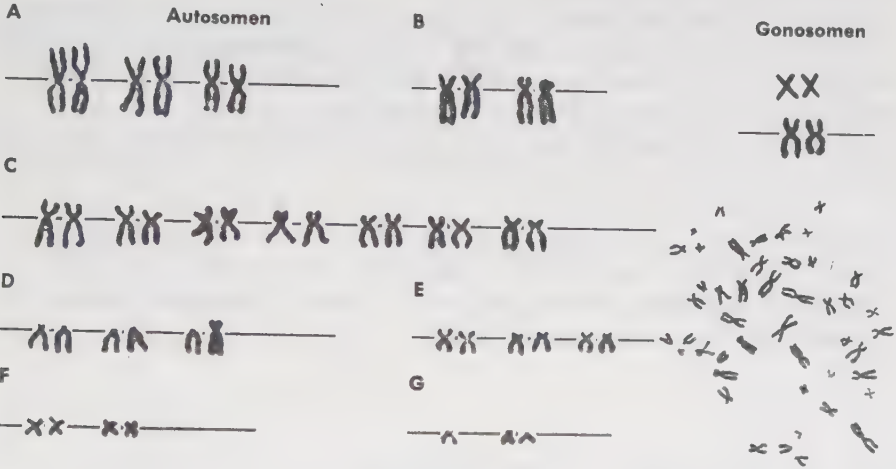


Abb. 19

Anneliese N.

geb. 23.4.1942

45, XX, D-, G-, t(GqDq)+

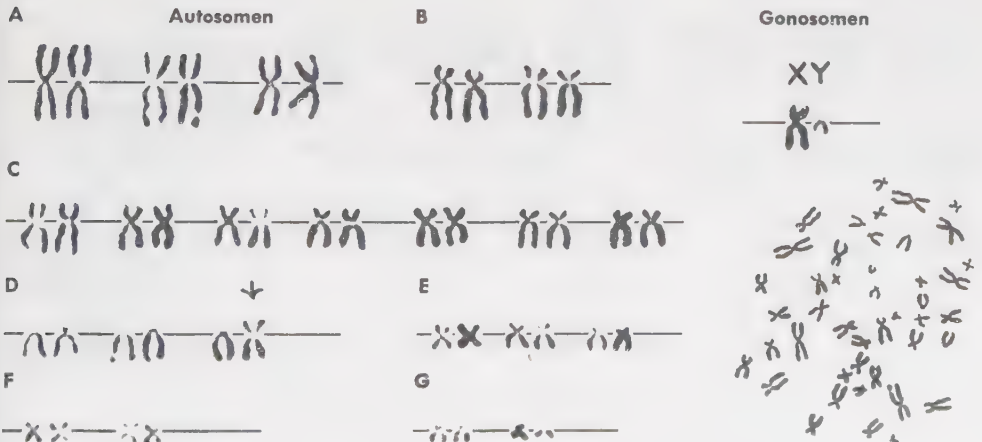


Abb. 20

Maximilian N.

geb. 20.7.1971

46, XY, D-, t(GqDq)+

4.1.2.1.2

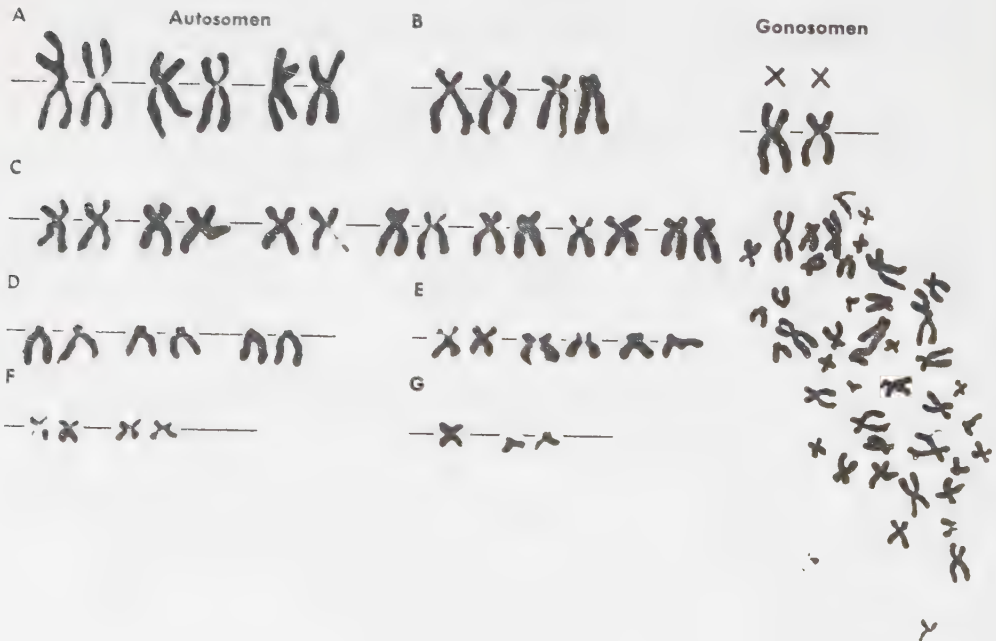
G/G - Translokation

Translokationen innerhalb der G-Gruppe sind morphologisch nicht zu identifizieren. Mit Hilfe der Autoradiographie kann jedoch die Beteiligung der einzelnen Chromosomen nachgewiesen werden.

Handelt es sich um eine Translokation von zwei Chromosomen Nr. 21 ist dies von besonderer Bedeutung, wenn ein Elternteil Träger einer balancierten Translokation ist. In diesem Fall können nur mongoloide Nachkommen geboren werden oder es entstehen nicht lebensfähige Früchte mit Monosomie 21.

Translokationen zwischen den Chromosomen Nr. 21 und 22 entsprechen der D/G - Translokation.

Wir konnten fünf G/G - Translokationen feststellen. In der nachfolgend dargestellten Familie B. wurde die G/G - Translokation formalgenetisch als 21/22 - Translokation bestimmt, da außer dem an einer Trisomie 21 erkranktem Sohn Michael ein gesunder Bruder (Stephan) lebt.



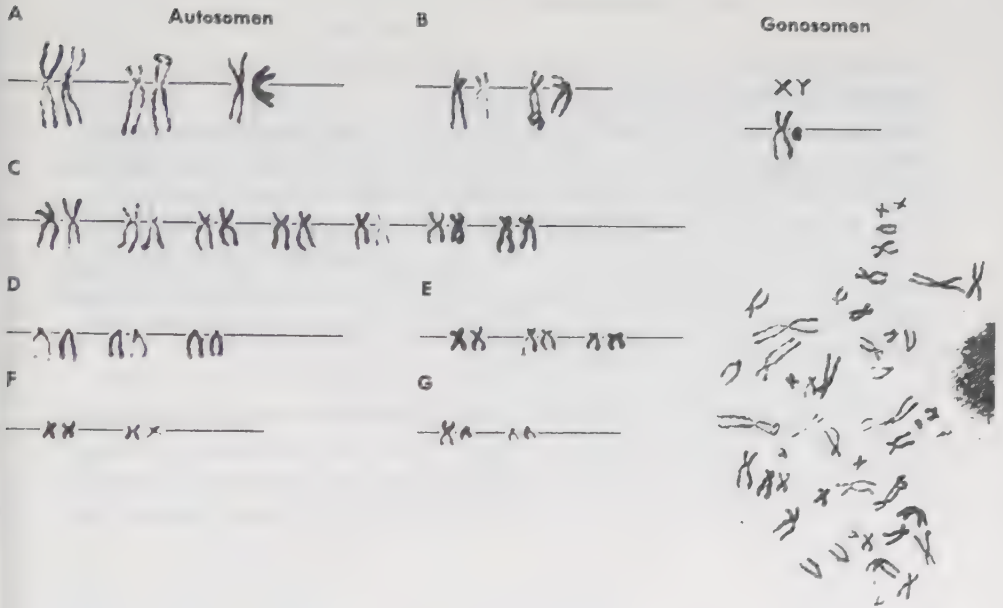


Abb. 22

Michael B. geb. 12.3.70

46,XY,G-, t(Gq/Gq)+

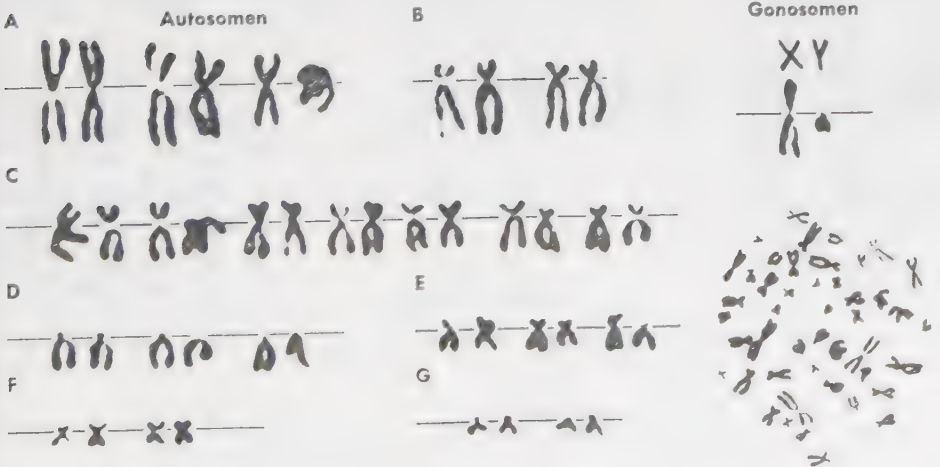


Abb. 23

Stephan B.

geb. 22.9.68

46,XY

4.1.2.1.3

D/D - Translokation

Der Patient Erwin F. , geb. 1967, ist einer der beiden vom Genetischen Labor diagnostizierten Fälle von D/D - Translokation.

Das Geburtsgewicht betrug 4100 g, die Länge 53 cm. Wegen multipler Mißbildungen wurde der Säugling stationär aufgenommen. AZ und EZ waren zufriedenstellend, der Schädel breit mit flach abfallendem Hinterhaupt, Hypertelorismus, die Ohren tief-sitzend, die Oberlippe nach oben stehend und der Mund ständig geöffnet, Cor und Pulmo o.B. , die Milz zwei QF unter dem Rippenbogen tastbar, Fingergelenke über-streckbar, die Daumen eingeschlagen, die Finger übereinander gekreuzt; Penis pal-matus, der völlig im Skrotalsack verschwindet. Die zweimal durchgeführten EEG's ergaben altersgemäße, unauffällige Kurven.

Bei einer erneuten Untersuchung nach 3 Jahren erschien das Kind geistig und kör-perlich zurückgeblieben. Angedeutete Trichterbrust; PEG: Hydrozephalus internus mit deutlicher Asymmetrie der Seitenventrikel, wobei der linke Seitenventrikel in allen seinen Teilen, besonders aber im Bereich des Vorderhorns erweitert ist.

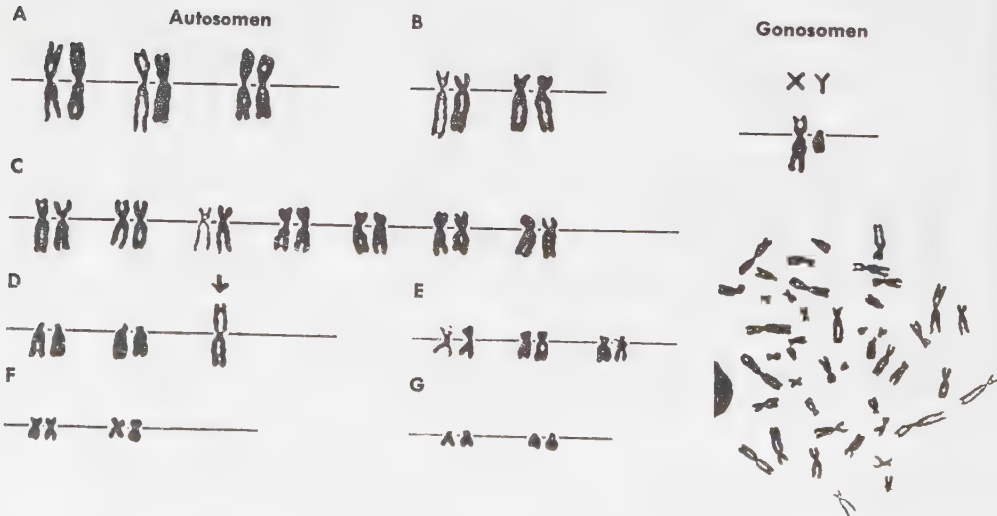


Abb. 24

Erwin F. geb. 8.6.67,

45,XY,D-,D-,t(Dq,Dq)+

4.1.2.1.3 D/D - Translokation

Bernd U. , geb. 1955, ist der zweite Fall mit D/D - Translokation. Schon im ersten Lebensjahr fiel eine geistige und statomotorische Retardierung auf. Rundrücken und Einknicken der Beine wurden als Rachitis gedeutet, es fehlten jedoch typische Symptome. Beiderseits bestanden Leistenhoden, der 1965 operierte Hoden atrophierte; mit einer Hormonbehandlung wurde 1968 begonnen. Es besteht eine erhöhte Infektanfälligkeit, häufig Tonsillitis.

Mit 13 Jahren kam er in die Kinderpoliklinik; die körperliche Entwicklung ist altersgemäß, die geistige retardiert; (Schwierigkeiten bei der Satzbildung), Zähne stark dysplastisch, Uvula bifida. Die klinischen Laborwerte liegen im Normbereich; in der Elektrophorese bei normalem Gesamteiweiß Albumin-Verminde- rung und Alpha-2- und Beta-Globulin-Ver-mehrung. Brachyzephalie.

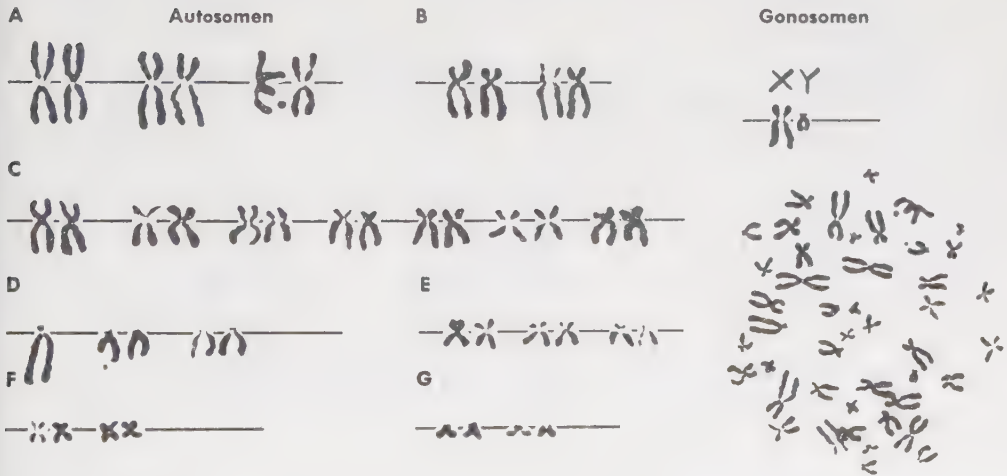


Abb. 25 Bernd U. , geb. 7.5.55 , 45,XY,D-,D-,t(Dq,Dq)+



Abb. 26

Bernd U.

geb. 7.5.55

45,XY,D-,D-,t(Dq,Dq)+



Abb. 27

Bernd U.

4.1.2.1.5

C/C - Translokation

Andr. B. wurde 1969 geboren. Geb.Gew. 5000 g, Länge 55 cm. Im 5. Schwangerschaftsmonat bestanden 8 - 10 Tage lang fraglich Röteln.

Wegen multipler Mißbildungen erfolgte die Überweisung in die Kinderpoliklinik. Besonders fielen bei der Untersuchung die beidseitigen Knie- und Hüftgelenksluxationen sowie die Klumpfußbildung auf. Außerdem besteht eine Dolichocephalie, Clinodaktylie mit Vierfingerfurche, Ohrmuscheldysplasie beiderseits, Steißbeinfistel und Genitalmißbildung. Im EKG zeigen sich keine grobpathologischen Abweichungen von der Norm; auch das EEG ergab keine sichere Störung.

Bei der Mutter konnte ebenfalls eine C/C - Translokation festgestellt werden.

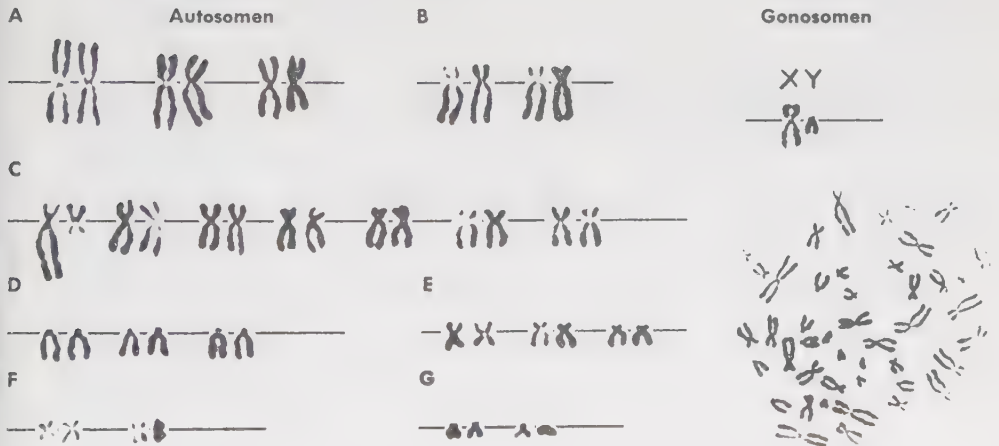


Abb. 28

Andreas B. , geb 17.4.68,

46,XY,C-,Cq-,t(Cq-;Cq+)

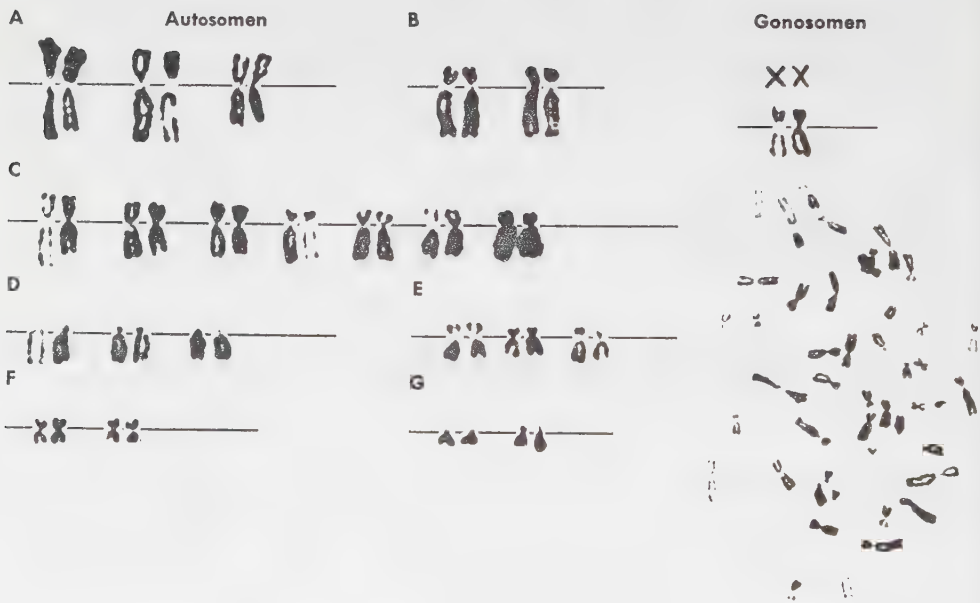


Abb. 29

Elfriede B. (Mutter), geb. 30.12.34 , 46,XX

4.1.2.1.5 Fragliche Tandemtranslokation C/13 (Vogel, Reinwein, Engel, 1971)

Olaf Andreas B., geb. 1968, ist das dritte Kind gesunder Eltern. Die Schwangerschaft verlief unauffällig; Geburtsgewicht 2250 g, Länge 47 cm. Mit 12 Monaten konnte der Junge nicht frei sitzen, stehen mit knapp 2 Jahren.

Status: 1 1/2 Jahre alter, weinerlicher Junge (83 cm, 10 kg) in reduziertem AZ und EZ, Hypertelorismus, Epikanthus beidseits, tiefer Ansatz der Ohrmuscheln, eingezogener Nasenrücken, plumpe Hände und Rundrücken, Inguinalhernie rechts und Leistenhoden rechts. Innere Organe unauffällig. Neurologisch gesteigerte Fremdreflexe, keine spastischen Zeichen. Das Kind spricht noch nicht.

Spezielle Untersuchungen: Blutbild, Elektrophorese, Urinstatus, PBI, EKG, EEG, Augenhintergrund und Röntgenaufnahmen von Thorax, Schädel, Becken und Hand sind ohne pathologischen Befund.

Cytogenetik:

Die Chromosomen der Eltern sind unauffällig. Beim Probanden fehlt in sämtlichen Metaphasen ein C und ein D - Chromosom; zusätzlich vorhanden ist ein Chromosom von der Morphologie eines Chromosoms Nr. 2 .

Die autoradiographische Analyse von 32 Metaphasen ergab:

1. Bei dem fehlenden D - Chromosom handelt es sich um ein Chromosom Nr. 13 .
2. Von den drei Chromosomen, die morphologisch einem Chromosom Nr. 2 entsprechen, zeigen 2 das typische Replikationsmuster eines Chromosoms Nr. 2 . Das Replikationsmuster des zusätzlichen Chromosoms entspricht im distalen Drittel des langen Arms dem des fehlenden Chromosoms Nr. 13, in den übrigen Abschnitten dieses Chromosoms kann kein typisches Muster nachgewiesen werden. Die Autoradiographie gibt demnach keinen Hinweis, welches C - Chromosom an der Translokation beteiligt ist.

Nach den dargestellten Befunden setzt sich der lange Arm des Translokationschromosoms im distalen Abschnitt aus dem langen Arm eines Chromosoms Nr. 13 , im proximalen Abschnitt aus dem kurzen Arm eines C - Chromosoms zusammen; der kurze Arm des Translokationschromosoms entspricht dem langen Arm eines C - Chromosoms.

Die Translokation entstand nach einem Bruch im Zentromerbereich des langen Arms eines Chromosoms Nr. 13 und einem Bruch am Ende des kurzen Arms des C-Chromosoms. Entsprechend den Messungen ist außer dem Zentromer und dem kurzen Arm des Chromosoms Nr. 13 kaum genetisches Material verloren gegangen. Die Translokation kann demnach morphologisch als Tandemtranslokation bezeichnet werden.

Bei dem Patienten läßt sich nicht sicher entscheiden, ob ein Zusammenhang zwischen Translokation und Mißbildung besteht.

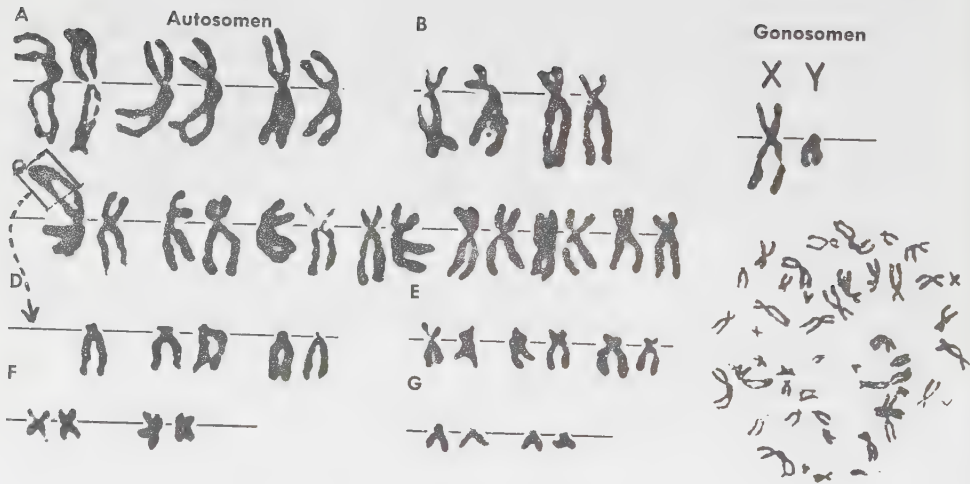


Abb. 30 Olaf B. geb. 23. 7. 68 45,XY,D-t(Cp Dq)

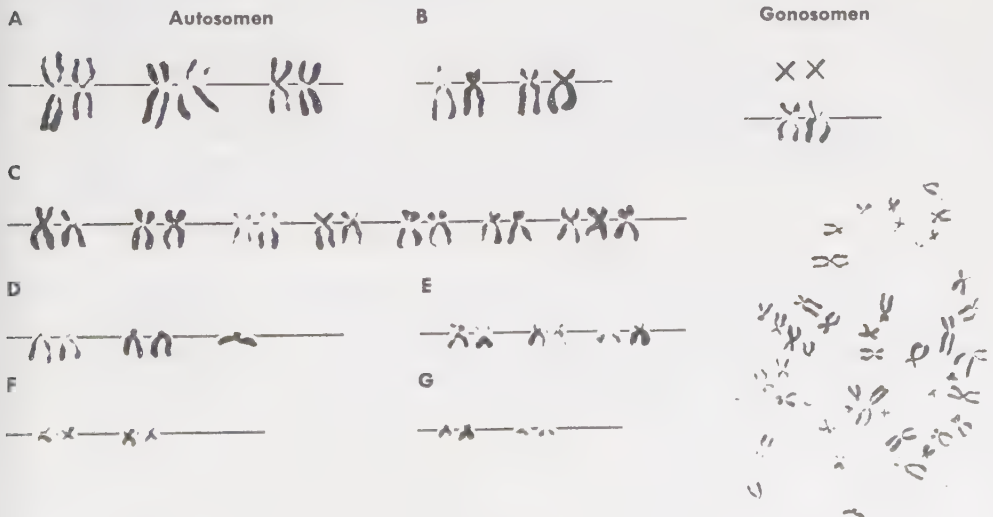
4.1.2.1.6 Nicht näher bestimmte autosomale Translokationen

Bei 5 Patienten fanden sich Translokationen, die noch nicht eindeutig analysiert wurden.

Sabine S., geb. 1969, ist einer dieser Fälle. Sie ist das dritte Kind gesunder Eltern. Die Geburt verlief normal; Geburtsgewicht 2180 g, Länge 49 cm. Die Mutter hatte bereits drei Fehlgeburten.

Mit zwei Jahren kam sie zur Beobachtung in die Kinderpoliklinik. Es bestanden erhebliche Mißbildungen: Brachyzephalie, tief ansetzende Ohren, Strabismus convergens bei antimongoloider Augenstellung, Ptose der Augenlider, auffallend kurzer Hals, fischmaulartiger Mund, abgeplatteter Hinterkopf, Außenrotation der unteren Extremitäten, fixierte Spitzfußstellung bds., Beugehaltung der Hände, Klinodaktylie, Arachnodaktylie, ausgeprägte Spreizhemmung, Genitale hypoplastisch; außerdem extreme Spastik der Extremitäten. Herzaktion regelmäßig, systolisches Geräusch über der Herzbasis auskultierbar. Pulmo, Leber, Milz, Nieren o.B. Bei der Immunelektrophorese mit Antihumanserum vom Pferd fiel eine entzündlich-reaktive Konstellation auf, bei Hypogammaglobulinämie und Verdacht auf Antikörpermangelsyndrom bezüglich Gamma A und Gamma M. Die Röntgenuntersuchung der Hand ergab ein Knochenkernalter eines 12 Monate alten Kindes. EEG: mittelgradige Ventrikelerweiterung.

Bei der Chromosomenanalyse des Vaters fand sich ebenfalls eine nicht eindeutig analysierte Translokation.



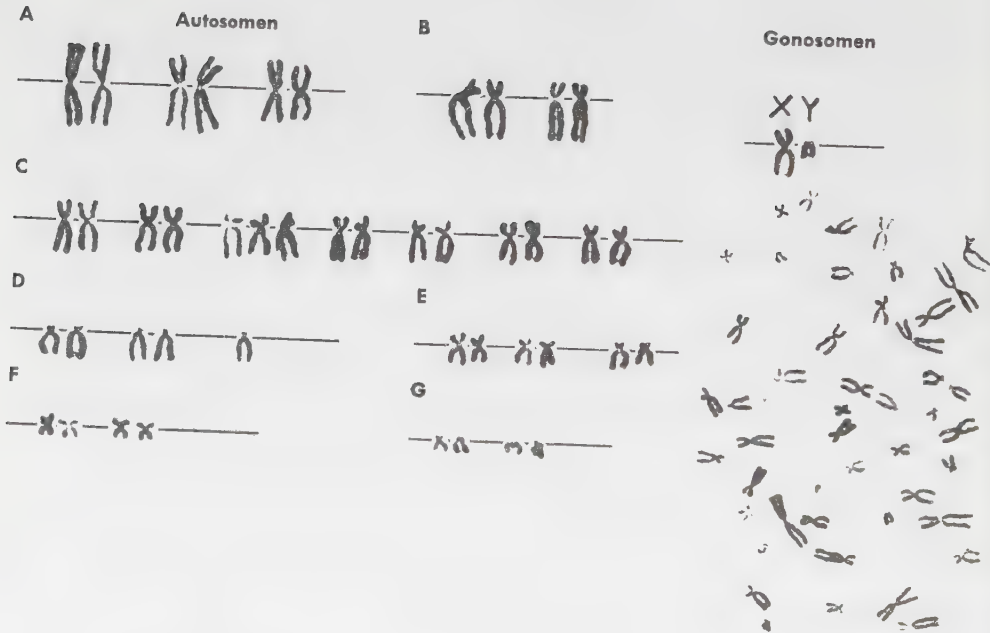


Abb. 32

Rudolf S. (Vater)

geb. 6.2.36

46,XY,D-,C(?)

Es findet sich das gleiche Chromosomenbild bei dem kranken Kind wie bei dem klinisch unauffälligen Vater; es muss sich also entweder um eine Normvariante handeln ohne Kausalzusammenhang mit den Auffälligkeiten des kranken Kindes oder um eine feinstrukturelle Veränderung im Karyotyp des Kindes, die mit der Orceinfärbung nicht nachweisbar ist.

4.1.2.2 Deletionen

4.1.2.2.1 Wolf-Syndrom (4p-)

Das Krankheitsbild ist relativ selten; nach Hienz (1971) sind erst 12 Fälle bekannt. Die Symptomatik ist jedoch so typisch, daß das Krankheitsbild auch klinisch diagnostiziert werden kann. Im folgenden ist tabellarisch die Symptomatik des Wolf-Syndroms (nach Leiber/Olbrich und Hienz, 1971) mit unserem Patienten verglichen:

Tabelle 26

Wolf - Syndrom	Patient Dieter K.
Geburtsuntergewicht und -unterlänge	+
Geistige, psychomotorische und körp. Retardierung	+
Epileptiforme Krampfanfälle	+
Mikrozephalie	+
Ohrmuscheldysplasie	+
Lippen-Kiefer-Gaumenspalte	+
Iriskolobom	+
Klinodaktylie	+
Trichterbrust	-
angeb. Hüftgelenkdysplasie	-
Rezidivierende Infekte der oberen Luftwege	+
Hypospadie	+
Knochenlücken des Kopfes	+
Hypotonie der Skelettmuskulatur	+

Obwohl eine autoradiographische Analyse aus technischen Gründen nicht möglich war, konnte das Krankheitsbild dieses Patienten durch die klinische Symptomatik vom Cri du chat - Syndrom mit Sicherheit abgegrenzt werden.

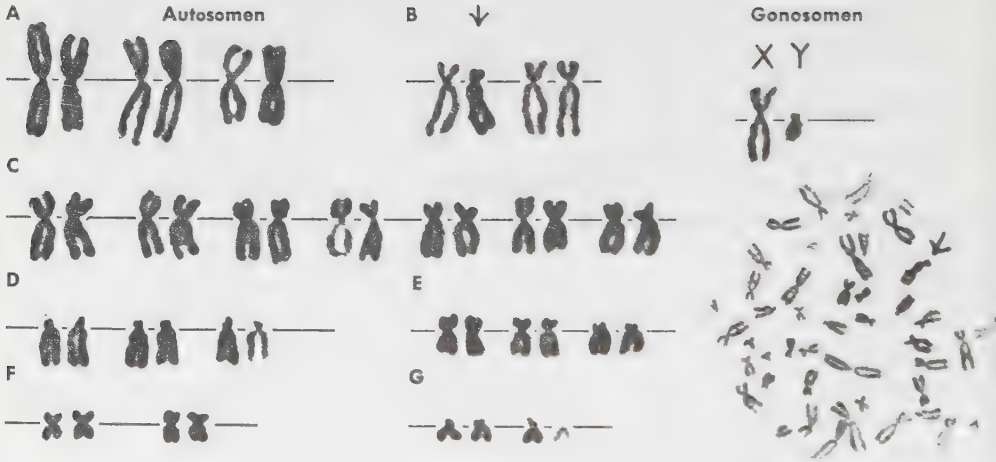


Abb. 33

Dieter K., geb. 24. 6. 69,

46,XY,4p-

4.1.2.2 Cri du chat - Syndrom (5p-)

Hier fehlt am Chromosom Nr. 5 ein Stück des kurzen Armes. Mit dieser Deletion geht eine Reihe von Symptomen einher, von denen das charakteristische Schreien im Säuglingsalter dem Syndrom den Namen gegeben hat. Das in Abb. 34 dargestellte Kind ist in seiner körperlichen und geistigen Entwicklung schwer geschädigt. Trotz seiner zweieinhalb Jahre kann es weder frei sitzen noch sprechen. Im Gesicht fallen der kleine zurücktretende Unterkiefer und die mißgebildeten, tief sitzenden Ohren auf. Sofern auch die inneren Organe in Mitleidenschaft gezogen sind, wie besonders häufig das Herz, ist die Lebenserwartung gering. Seit der Erstbeschreibung 1963 ist diese Aberration zunehmend häufiger geworden.

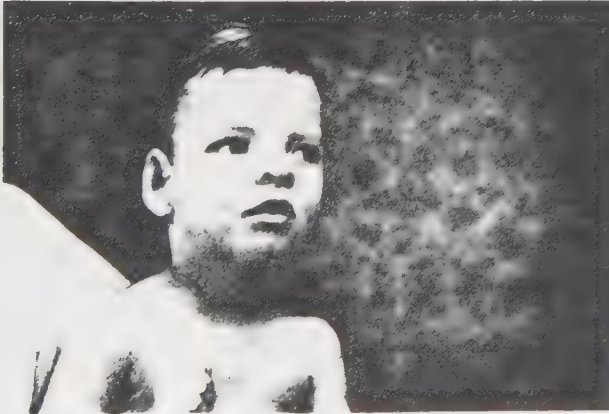


Abb. 34 Cri du chat - Syndrom

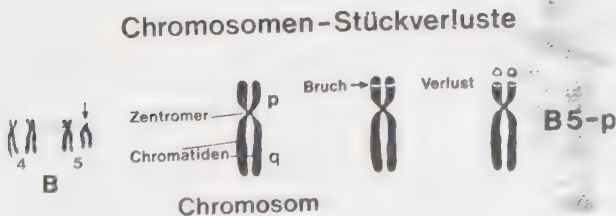


Abb. 35

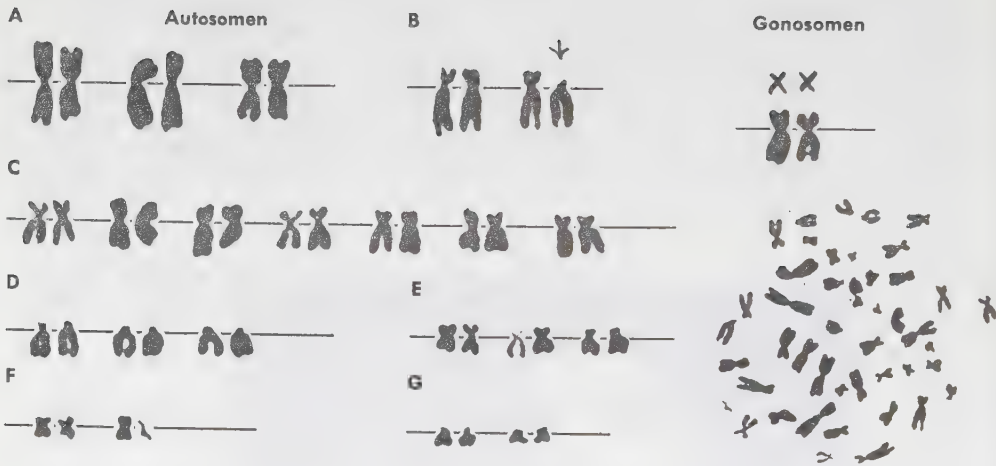


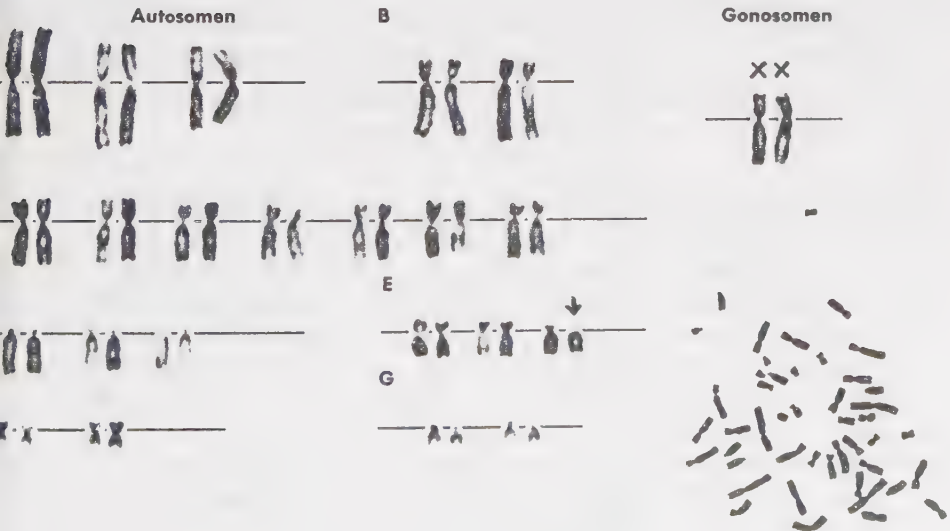
Abb. 36

Gabriele H., geb. 27.8.66,

46,XX,5p-

4.1.2.2.3 Stückverlust am kurzen Arm des Chromosoms Nr. 18 (18p-)

Andrea N. wurde als drittes Kind gesunder Eltern nach normaler Schwangerschaft mit 2800 g geboren. Die Geschwister sind ebenfalls gesund. Schon unmittelbar nach der Geburt fiel die große Zunge auf, durch die eine Saugschwäche auftrat. Das Kind wurde deswegen stationär aufgenommen; sämtliche Untersuchungen auf Hypothyreose, Mukopolysaccharidose, Stoffwechselerkrankungen waren o.B. Mit 5 Monaten erfolgte ein rechtsseitiger Krampfanfall von 25 min. Im 11 Lebensmonat kam es zu einer erneuten Aufnahme in die Kinderklinik der Universität München. Befund: Caput quadratum mit auffallend abgeflachtem Hinterkopf, Nasenwurzel eingezogen, flaches Gesicht, stumpfer Gesichtsausdruck. Motorisch erhebliche Retardierung, Hypotonie der Muskulatur. Leber 3 cm unter dem Rippenbogen zu tasten, sonst kein pathologischer Organbefund. Die Laborwerte lagen im Normbereich, EKG o.B., EEG: allgemeine Funktionsstörung, kein Hinweis auf cerebrale Anfallsbereitschaft. Handwurzel: deutlicher Rückstand der Ossifikation.



4.1.2.2.4 Ringchromosom Nr. 18

Zur Ringbildung (siehe Abb. 38) kommt es nach dem Verlust von zwei Chromosomen-Endstücken. Folglich erscheint bei Ringchromosom Nr. 18 der Phänotyp als eine Kombination der Fehlbildungen, wie sie bei Deletion am langen Arm (q-) und am kurzen Arm (p-) des Chromosoms Nr. 18 zu sehen sind.

Bei der von uns untersuchten Patientin fand sich in 71 euploiden Metaphasen jeweils ein kleines Chromosomenfragment, das sich meist in einer typischen Doppelstruktur, manchmal auch deutlicher als Kreis oder Ring zeigte. Im Karyogramm fehlte ein Chromosom Nr. 18; an dieser Stelle wurde das Fragment eingeordnet. Es ist auf Grund der Morphologie der Chromosomen der Gruppe E sicher, daß es sich um ein Chromosom Nr. 18 handelt.

Bei der Chromosomenanalyse der Eltern fand sich in je 30 Metaphasen kein auffälliger Befund.

Angeichts des relativ großen Substanzverlustes am Chromosom Nr. 18 erscheint es erstaunlich, daß unsere nunmehr siebenjährige Patientin überhaupt am Leben geblieben ist. Als Früh- und Mangelgeburt zur Welt gekommen liegt sie jetzt in der körperlichen Entwicklung um drei Jahre gegenüber dem Altersdurchschnitt zurück. Die Muskulatur ist unterentwickelt und leicht spastisch versteift, so daß das Kind nur unsicher stehen und laufen kann. Im Gesicht des zu kleinen und auf kurzem Hals ruhenden Kopfes fallen der weite Augenabstand und die wulstige Unterlippe auf; an den Händen sind der kleine Finger und der Zeigefinger zu kurz, außerdem sitzt der Daumen tief. Das Kind hat einen Wortschatz von 10 Wörtern, einen Intelligenzquotienten von < 20 und ist damit als stark schwachsinnig zu bezeichnen.

Der Vater war bei der Geburt 32, die Mutter 30 Jahre alt. Die Schwangerschaft verlief normal, die weitere Familienanamnese ist unauffällig.

Immunoelektrophoretisch ließ sich mit polyvalentem sowie spezifischem Anti-Human-Serum die Gamma-A-Präzipitatinlinie nicht nachweisen, die anderen Linien waren unauffällig. Die Bestimmungen wurden im Abstand von einem Jahr in verschiedenen Laboratorien durchgeführt. Das Fehlen von Immunglobulin A bei Ringchromosom 18 ist schon mehrmals beschrieben worden. Auch bei Verlust eines Stückes (etwa eines Drittels) vom langen Arm des Chromosoms 18 (18q-) wurde ein Immunglobulin A - Mangel beschrieben. Diese Befunde lassen vermuten, daß im proximalen Drittel des langen Arms des Chromosoms 18 der Ort sein kann, der für die Synthese des des Immunglobulin A verantwortlich ist. An der Lage der Bruchstelle -vor oder hinter dem Locus- kann es liegen, daß sich das Fehlen des Immunglobulin A nicht bei allen Patienten zeigt. (Mürken, Salzer und Kunze, 1970)

Die Tabelle zeigt eine Zusammenstellung der klinischen Merkmale bei Deletionen am kurzen und langen Arm des Chromosoms Nr. 18 im Vergleich zum Ringchromosom Nr. 18 und zu den Merkmalen der von uns untersuchten 6jährigen Patientin.

Tabelle 27

Merkmale	18p- 25 Lit. Fälle	18q- 17 Lit. Fälle	18r 22 Lit. Fälle	18r Eigener Fall
Geschlechtsverhältnis m:w	8/17	8/9	2/4	w
Geistige Retardierung	21/21	15/15	22/22	+
Minderwuchs	13/16	11/13	18/18	+
Mikrozephalie	4/6	13/13	17/18	+
Hypertelorismus	10/12	8/8	12/17	+
Dysplasie des Mittelgesichts	-	12/14	-	+
Eingezogene Nasenwurzel	13/14	-	-	-
Hoher Gaumen	-	-	8/11	+
Abfallende Mundwinkel	9/9	7/10	9/12	+
Kurze Finger	-	-	8/17	+
Epikanthus	8/9	4/8	14/18	-
Strabismus	4/5	3/6	3/12	-
Nystagmus	-	5/12	-	-
Veränderungen am Augenhintergrund	-	8/11	-	-
Ptose	8/9	-	-	+
Augenanomalien	17/17	-	-	-
Tief angesetzte Ohren	-	2/2	12/15	+
Prominente Antihelix oder Antitragus	-	11/14	2/3	+
Atresie der Gehörgänge	-	6/12	5/15	-
Vitium cordis congenitum	-	9/14	6/14	-
Muskuläre Hypotonie	5/5	11/14	-	-
Ig A - Defizienz	2/5	3/7	3/6	-



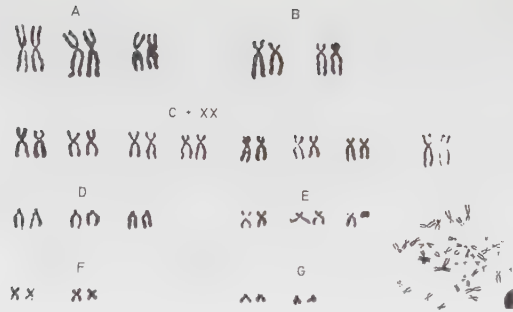


Abb. 39

Cornelia R. , geb. 7.12.61,

46,XX,18-

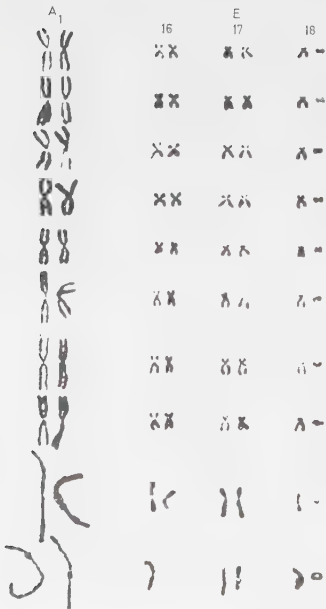


Abb. 40 Cornelia R.



Abb. 41

Cornelia R.

4.1.2.2.5 Stückverlust am langen Arm eines G-Chromosoms

Als Zufallsbefund wurde diese Aberration bei der Untersuchung einer Familie mit Pelizaeus - Merzbacher entdeckt. Die für dieses Krankheitsbild typische Familienanamnese geht deutlich aus dem folgenden Stammbaum hervor.

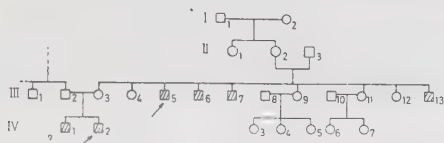


Abb. 41 Stammbaum der Familie H. mit Pelizaeus-Merzbacher-Krankheit. III₅ ,
IV₂ klinisch untersucht, IV₁ Abort

Von den insgesamt 9 Kindern, die aus der Ehe H. stammen, sind sämtliche vier Söhne von der Krankheit betroffen. Aus der Ehe der ältesten Tochter stammt wiederum ein Sohn, bei dem die PMK manifest wurde. Von den vier erkrankten Brüdern waren drei zu Beginn der Familienuntersuchung bereits gestorben.

Chromosomenuntersuchung:

Die Ergebnisse der Chromosomenanalysen von insgesamt sechs Familienmitgliedern sind in Tabelle 28 dargestellt. Die römischen Zahlen beziehen sich auf die im Stammbaum bezeichneten Mitglieder.

Tabelle 28 Befunde der Chromosomenuntersuchung

Proband	Zahl untersuchter Mitosen	Befund
II/3	30	46, XY
III/2	30	46, XY, Gq-
III/1	30	46, XY, Gq-
III/5	30	46, XY
III/3	30	46, XX
IV/2	30	46, XY, Gq-

Es fand sich bei dem Patienten III/5 sowie der Überträgerin III/3 ein nach Zahl und Struktur normales Karyogramm. Auch der Befund bei II/3 war unauffällig. Dagegen zeigte sich in allen Mitosen des Patienten IV/2 ein auffällig kleines Chromosom der Gruppe G, das in seiner Morphologie an das Philadelphia-Chromosom erinnert (Abb. 43). Autoradiographisch wurde es als Chromosom Nr. 21 identifiziert.

Durch weitere Familienuntersuchungen konnte gesichert werden, daß das 21q- Chromosom von der väterlichen Familie her weitergegeben wurde. Vater und Bruder des Vaters weisen im Karyogramm die gleiche Veränderung auf.

In der Literatur sind Fälle einer partiellen Monosomie G bisher nur vereinzelt diskutiert worden (Murken, 1971). Im Phänotyp sind alle diese Patienten sehr verschieden. Die Annahme, daß man auf Grund des cytologischen Befundes, der das Gegenbild der Trisomie 21 beim Mongolismus darstellt, einen "contre-typ" herausarbeiten könnte, hat sich nicht bestätigt. Jedoch sind allen Patienten erhebliche körperliche Fehlbildungen und eine mehr oder weniger ausgeprägte Intelligenzmin- derung gemeinsam.

Bei unseren Probanden fehlen mit Ausnahme des Kindes mit PMK körperliche und auch geistige Auffälligkeiten. Der Blutbefund, insbesondere das weiße Blutbild, liegt im Normbereich.

Es besteht die Möglichkeit, daß es sich um eine Translokation handelt und der Rest des deletierten G-Chromosoms auf ein anderes Chromosom übertragen ist, so daß kein Verlust an genetischem Material entstanden ist. Eine solche Translokation wäre mit unseren derzeitigen cytogenetischen Methoden nicht nachweisbar.

4.2 Gonosomale Aberrationen

Gonosomale Aberration					
Keimzellen					
	XO Turner-Frau	Normal-Frau	XXX → Poly-x-Frauen zunehmend debil	XXXX	XXXXX
	OY unbekannt	Normal-Mann	XXY → Klinefelter - Männer zunehmend debil	XXXY	XXXXY
	OYY unbekannt	XYY	XXYY Diplo-y-Männer gewalttätig → zunehmend debil	XXYYY	XXXXYY

Abb. 45

Von sämtlichen Autosomen kennt man nur vier numerische Aberrationen: die Trisomie 13, 14, 18 und 21. Sie setzen die Lebenserwartung der Träger zum Teil sehr stark herab. Bei den Gonosomen hat man dagegen ein mehrfaches an Aberrationen gefunden, die zwar die Geschlechtsentwicklung und die Intelligenz beeinträchtigen, die Lebenserwartung in der Regel aber nur wenig schmälern. Die meisten gonosomalen Aberrationen gehen auf Non-disjunction in der Eizelle zurück. Die vier aberranten Eitypen können so entstehen wie in Abb. 45 dargestellt (obere Reihe: Keimzellen). Die beiden X-Chromosomen der Ureizelle treten in der Anaphase der Reduktionsteilung entweder beide in das Pol-Körperchen (erste Spalte), oder bleiben beide in der Oozyte (3. Spalte). Macht eine solch aberrante XX-Oozyte anschließend noch eine fehlerhafte Äquationsteilung, so können entweder drei (4. Spalte) oder alle vier X-Chromosomen im Ei bleiben (5. Spalte). Durch Befruchtung solcher Eier mit normalen Spermien entstehen eine XO-Monosomie bzw. X-Polysomien. Frauen der letzten Karyotypen, z.B. die mit 0,7 % Häufigkeit gefundenen Triplo-X-Frauen zeigen eine ausgeprägte Unterentwicklung des inneren und äußeren Genitale und scheinen in der Mehrzahl steril und schwachsinnig zu sein. Trifft ein Y-Spermium auf ein Ei ohne X-Chromosom, so stirbt die Zygote ab, trifft es auf ein Ei mit 2 oder mehr X-Chromosomen entsteht der Typ der Klinefelter - Männer. Obwohl schon 1961 beschrieben wurde die 47,XXY-Aberration in ihrer klinischen Bedeutung erst 1965 erkannt. Sie beruht auf Non-disjunction in der Spermatogenese (untere Spalte). Die betroffenen Patienten zeigen Symptome sozialer Disintegration und fallen durch überdurchschnittliche Körpergröße auf.

4.2.1 Numerische Aberrationen

4.2.1.1 Ullrich-Turner-Syndrom

Die Patienten besitzen nur 45 Chromosomen, ein X-Chromosom fehlt. Unsere Patientin, ein 7jähriges Mädchen, ist normal intelligent aber kleiner als dem Altersdurchschnitt entspricht. Äußerlich fallen am meisten der flügelartig verbreiterte Hals sowie der tiefe Haaransatz im Nacken auf. Als wichtigste Symptome des sehr variablen Krankheitsbildes sind bei erwachsenen Patientinnen zu nennen: kleine Ovarien, die von seltenen Ausnahmen abgesehen, keine zur Reifung befähigten Ureizellen enthalten, ein Ausbleiben der Regelblutung, ein infantiles äußeres und inneres Genitale, sowie weit auseinander stehende Brustwarzen bei fehlendem Drüsengewebe. Nur bei 20 % wurde eine Beeinträchtigung der Intelligenz beobachtet.

Die Häufigkeit von XO - Kindern, im Mittel 0,3 %, ist unabhängig vom Alter der Mütter und der Väter, so daß Non-disjunction wahrscheinlich auch in der Spermatogenese vorkommt. Aus der Beobachtung von XO/XX bzw. XO/XY - Mosaiken kann man schließen, daß auch der Verlust eines X bzw. eines Y-Chromosoms nach der Befruchtung als Entstehungsursache in Frage kommt. Die Lebenserwartung ist nur in den Fällen herabgesetzt, in denen gleichzeitig innere Organe defekt sind (am häufigsten Herz und Nieren). Der Mangel an Östrogenen kann im geeigneten Alter durch künstliche Gaben ersetzt werden, wodurch die Gesamtentwicklung günstig beeinflusst wird.

Im genetischen Labor wurden 19 Turner-Syndrome diagnostiziert.



Abb. 46 Turner-Syndrom

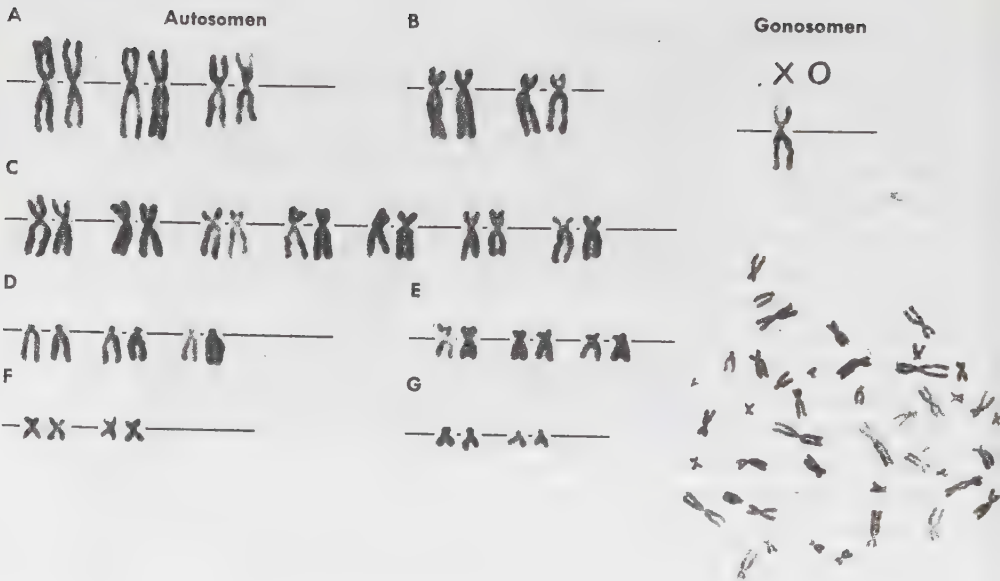


Abb. 47

Stefanie V.

geb. 27.4.72,

45,XO

4.2.1.2

XXY-Syndrom

Nach großen Untersuchungsreihen (Jacobs, 1969; Lubs u. Ruddle, 1970; Walzer u. Mitarbeiter, 1969; Sergovich u. Mitarb., 1969; alle zitiert nach Passarge, 1970) liegt die Häufigkeit des XXY-Syndroms in der Normalbevölkerung bei etwa 1:1000 männlichen Neugeborenen. Unter bestimmten sozial auffälligen Personengruppen ist die Häufigkeit bis auf etwa das 10fache erhöht.

Im Gegensatz zum Klinefelter- und Ullrich-Turner-Syndrom lassen sich bei dieser Aberration keine obligaten, charakteristischen phänotypischen Manifestationszeichen aufzählen, abgesehen von der überdurchschnittlichen Körpergröße. Zwar besteht bei den Patienten eine Neigung zu kriminellem, asozialem Verhalten, das aber nach den Untersuchungen des genetischen Labors der Kinderpoliklinik (Mürken, 1973) nicht allein durch die genetische Anlage bedingt ist; vielmehr kann eine gestörte Genbalance die Charakterentwicklung eines Menschen ganz allgemein so beeinflussen, daß eine regelrechte Persönlichkeitsentfaltung nicht mehr möglich ist. (Kollmann, 1970)

Die Annahme, daß aus der Verdoppelung des genetischen Materials des Y-Chromosoms Veränderungen der Hormonsekretion resultieren, kann nicht allgemeingültig sein; denn bei drei 47,XXY-Patienten des genetischen Labors fand sich weder eine vermehrte Ausscheidung und Produktion von Testosteron, noch von anderen Androgenen (Androsteron, Ätiocholanolon, Dehydroepiandrosteron).

Richard F., geb. 9.7.51, ist einer der 7 diagnostizierten Fälle mit XXY-Syndrom. Seine Kindheit verlief unruhig. Abwechselnd war er in Pflegestellen, Heimen und bei den Eltern untergebracht. Nach Abschluß der Schule begann er eine Lehre, die er mit der Gesellenprüfung abschloß, fing aber bald an seinen Beruf zu vernachlässigen.

Der Patient, Größe 192 cm, Gewicht 74,4 kg, befindet sich in gutem AZ und EZ. Das äußere Genitale ist altersgemäß entwickelt. Die Bestimmung des Wachstumshormons ergab einen exzessiv erhöhten Anstieg. Die Hodenbiopsie zeigt eine degenerative Veränderung des Hodengewebes, wie sie praktisch bei allen XXY-Probanden vorkommt. Die Zeugungsfähigkeit ist auf Grund des Spermatogramms unwahrscheinlich, aber nicht ganz ausgeschlossen. EKG ist normal, EEG unregelmäßig, aber nicht sicher pathologisch. Bei der Röntgenuntersuchung des ganzen Skelets konnten keinerlei abnorme Befunde erhoben werden.

Nach den psychologischen Untersuchungen handelt es sich um einen schwach begabten Jungen (IQ 85) mit starker Passivitätshaltung, mit ausgeprägter Neigung vor den eigenen negativen Affekten zu flüchten, bei einem hintergründig impulsiven und oberflächlichen Gefühlsleben und gestörtem Kontaktverhalten, welches auf ein kindliches, infantiles Bindungsverhältnis zurückzuführen ist.

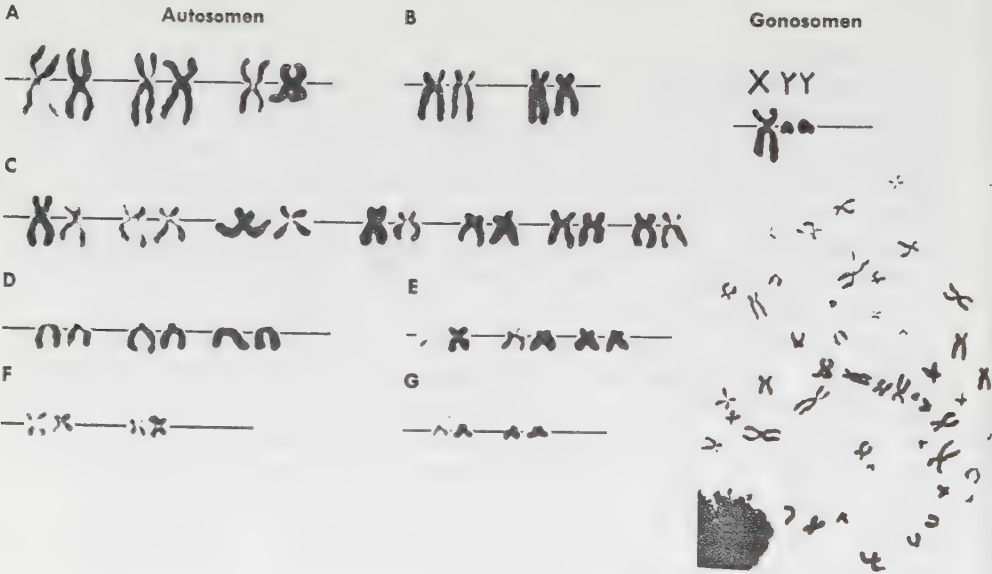


Abb. 48 Bernhard F., geb. 16.11.54, 47, XYY



Abb.49
Bernhard F.

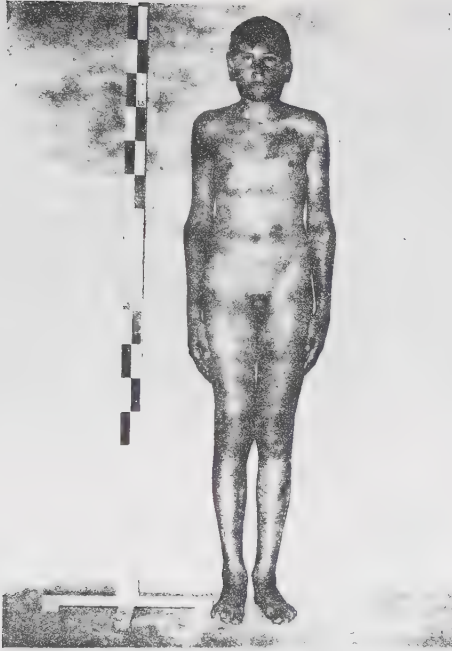


Abb. 50 Bernhard F. geb. 16.11.54, 47,XY

4.2.1.3 Klinefelter-Syndrom

Der hier beschriebene Patient, ein 16jähriger Junge (47,XXY) ist etwas größer als dem Altersdurchschnitt entspricht, sein Gesamthabitus erscheint leicht eunuchoid. Er ist unterdurchschnittlich intelligent und neigt zu Aggressionen. Allgemein ist als wichtigstes Symptom die Unterentwicklung der testes zu nennen, in denen keine befruchtungsfähigen Spermien gebildet werden. Während bei Klinefelter Patienten des mit 1,7 % relativ häufigen XXY-Typs auch Individuen mit normaler Intelligenz und durchschnittlicher Lebenserwartung vorkommen, bedingt eine höhere Zahl von X-Chromosomen stets Schwachsinn und in zunehmendem Maße auch körperliche Defekte. Daß ein Mensch mit mehreren X-Chromosomen sich in die männliche Richtung entwickelt (im Gegensatz zu Drosophila, wo XXY zu einem Weibchen führt), hängt damit zusammen, daß im Y-Chromosom des Menschen Gene lokalisiert sind, die in der primär undifferenzierten Gonadenanlage die Entwicklung des Markanteils und damit die Bildung eines Hoden induzieren. Zudem werden die überzähligen X-Chromosomen früh inaktiviert.

Autoradiographie und Barr-Körperchen bei Klinefelter-Typen

Betrachtet man die autoradiographierten Gonosomen der drei Klinefelter-Typen, so fällt auf, daß jeweils eines der X-Chromosomen weniger stark markiert ist als die weiteren, die offenbar ausnehmend spät verdoppelt wurden (Abb. 51). Achtet man jetzt (in der unteren Bildhälfte) auf die randständigen, mit einer Spezialmethode stark färbbaren Körperchen in den Kernen von Wangenschleimhautzellen der betreffenden Klinefelter-Typen, so legt die übereinstimmende Zahl die Vermutung nahe, daß die überzähligen, besonders spät replizierenden X-Chromosomen den sogenannten Barr-Körperchen entsprechen. Die Vermutung wird durch den Befund gestützt, daß bei normalen Frauen (XX) ein, aber bei Turner-Frauen (XO) und bei Männern (XY) kein sehr spätes X und kein Barr-Körperchen vorkommen. Die Aussage, daß in jedem Kern nur ein X-Chromosom im entspiralisierten und genetisch aktiven Zustand vorliegt, weitere dagegen zu den Barr-Körperchen kondensiert und inaktiviert werden, gilt heute als weitgehend gesichert. Der mehr oder weniger starken Inaktivierung ist es wohl zu danken, daß selbst Individuen mit 49 Chromosomen noch lebensfähig sind (49,XXXXY).

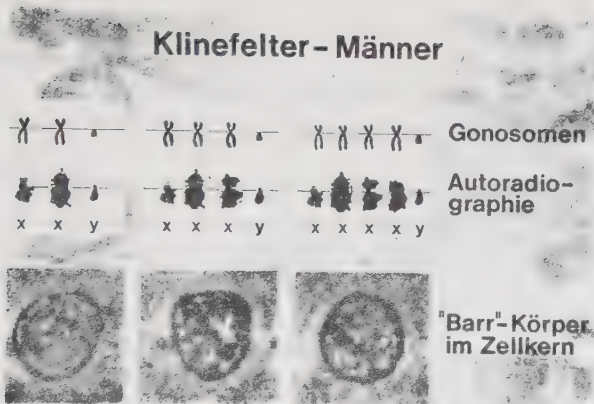


Abb. 51

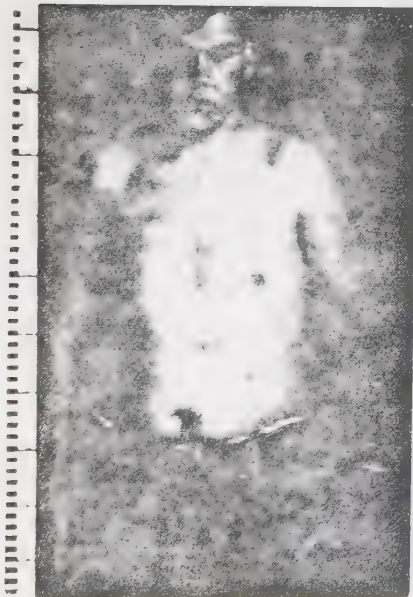


Abb. 52 Klinefelter-Syndrom

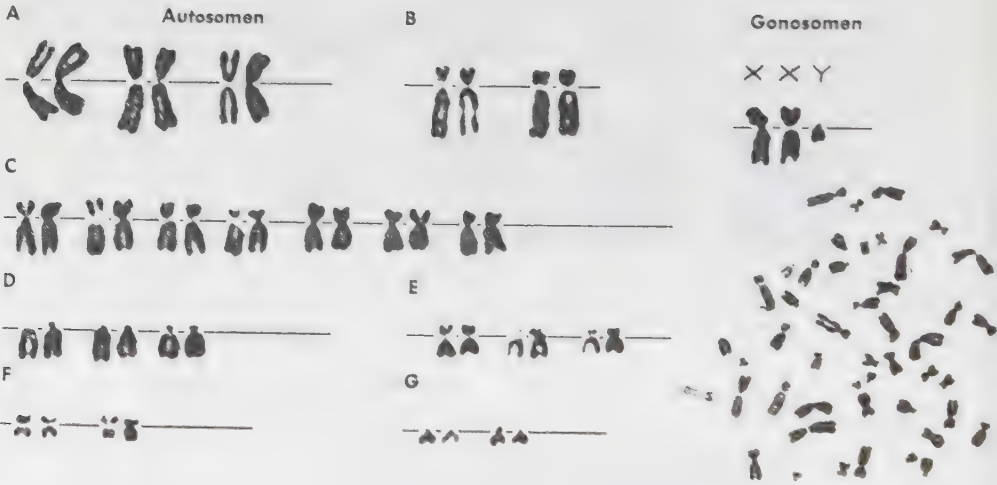


Abb. 53

Albert H. , geb. 28.12.49,

47,XXY

XXXXY-Chromosomenaberration

Unter unseren Patienten befinden sich zwei mit diesem relativ seltenen Syndrom. Dieter H. wurde 1964 nach unauffälliger Schwangerschaft komplikationslos geboren. Der Vater war bei der Geburt 43 Jahre, die Mutter 28 Jahre alt. Geburtsgewicht: 2900 g, Länge 50 cm. Wegen geistiger Retardierung wurde er mit knapp 2 Jahren in die Kinderpoliklinik eingewiesen. Aufnahmebefund: ringförmiges Retina-Kolobom, Strabismus convergens, hochgradige Myopie, Hyperplasie der proximalen Ulna mit radikulärer Synostose und Hemmung der Supination, Klinodaktylie, Brachymesophalangie digiti V, Progenie und Retardierung des Skeletalters. EEG: keine pathologischen Seitendifferenzen oder paroxysmalen Störungen. Sämtliche Laboruntersuchungen o.B. Bei der psychologischen Untersuchung erreichte er die Entwicklungsstufe eines 11 Monate alten Kindes. Der Wangenschleimhautabstrich ergab in 19 % der Zellen 1, in 8 % der Zellen 2 und in 1 % der Zellen 3 Barr'sche Körperchen. Bei der Chromosomenanalyse fanden sich in 95 von 112 auslesefrei ausgewerteten Mitosen 49 Chromosomen. Auf Grund autoradiographischer Untersuchungen und der Zahl der Barr'schen Körperchen konnte geschlossen werden, daß es sich bei den überzähligen Chromosomen, die alle der Gruppe C angehören, um X-Chromosomen handelt. Die Wangenschleimhautabstriche beider Eltern waren normal, ebenfalls die Karyogramme.

1962 entdeckten Mann und Mitarbeiter ein Blutgruppengen, das auf dem X-Chromosom liegt. Das Gen wird als Xg^A bezeichnet, das stumme Allel als Xg , die Phänotypen sind $Xg(a+)$ und $Xg(a-)$. Die X-chromosomale Lokalisation der Blutgruppeneigenschaft ermöglicht bei geeigneter Verteilung des Merkmals bei den untersuchten Personen einen Schluß auf die Herkunft der überzähligen X-Chromosomen.

Bei unserem Patienten und seinen Eltern ergaben die Bestimmungen folgendes:

Vater: $Xg(a+)$; Mutter: $Xg(a-)$; XXXXY-Proband: $Xg(a-)$;

Demnach besitzt der Vater die X-Chromosomale Anlage Xg^A . Er ist hemizygot und vererbt nur Xg^A -markierte X-Chromosomen. Das Kind besitzt diesen Blutgruppenfaktor nicht; seine X-Chromosomen sind also mütterlicher Herkunft.

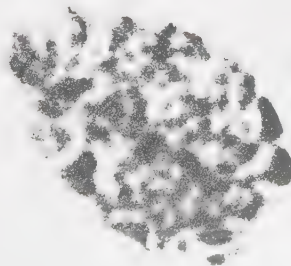


Abb. 54
Peter L., 49 XXXXY
Chromatinpositive
Zelle im Abstrich
der Mundschleimhaut

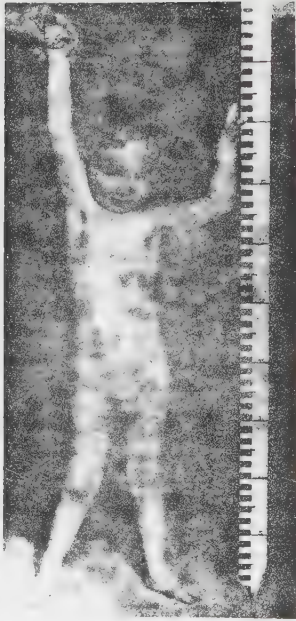
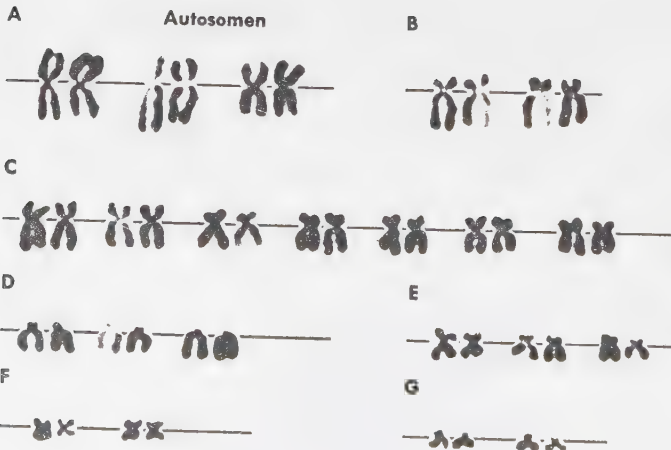


Abb. 55
Dieter H.
geb. 30.9.64
49,XXXXY



Gonosomen

XXXXY



Abb. 56, Dieter H., geb. 30.9.64, 49,XXXXY

4.2.1.4

XXYY-Syndrom

Mehrmals ließ sich zeigen, daß aufeinanderfolgende Non-disjunktion in der ersten und in der zweiten Reifungsteilung die Ursache des XXYY-Zustandes sein kann (Race und Sanger, 1969). Sie ist unabhängig vom Alter der Eltern. Phänotypisch besteht Ähnlichkeit zum Klinefelter-Syndrom, der Hochwuchs ist aber noch ausgeprägter. (Lenz, 1970)

Im genetischen Labor konnte diese Anomalie zweimal festgestellt werden. Der Patient Heinz W. wurde 1942 geboren. Aus der Vorgeschichte ist ein 6jähriger Besuch der Hilfsschule erwähnenswert. 1958 wurde im Alter von 16 Jahren eine Hodenverlagerung rechts wegen einer Hodenretention vorgenommen. 1969 kam er zur endokrinologischen Abklärung in die I. Med. Univ. Klinik. Größe 192 cm. Es besteht eine deutliche Überlänge der Extremitäten, Gynäkomastie und Hypogonadismus. Gonadotropine waren im Urin vermehrt nachweisbar; die Hodenhistologie erbrachte aufgelockertes, von Fibrin durchtränktes Gewebe, größere Haufen Leydigischer Zellen enthaltend, sowie einige Reste von Tubuli, deren Inhalt sich aus nicht entwickelten Hodenzellen zusammensetzt. Die Tubuluswände sind sehr verstärkt und fibrotisch verdickt. Entsprechend war die Ausscheidung der 17-Ketosteroide erniedrigt.

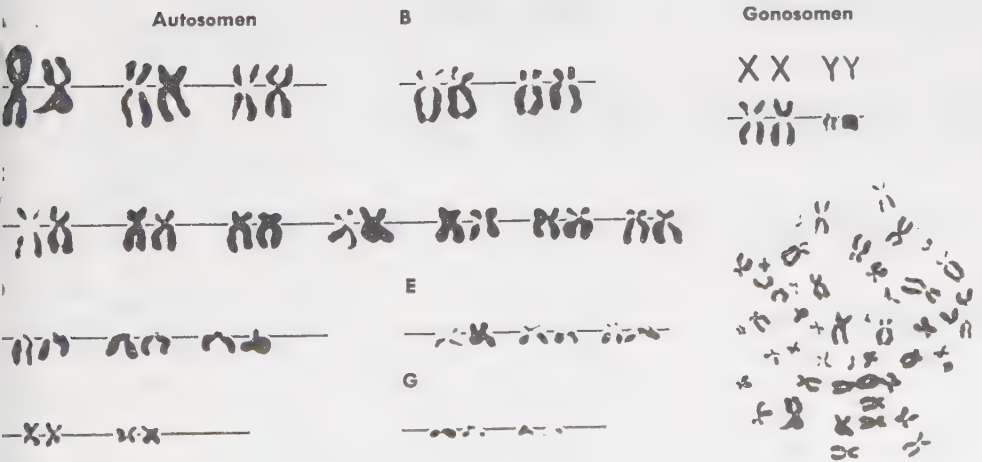


Abb. 57, Heinz W., geb. 23.7.42, 48,XXYY

4.2.1.4 XXYY - Syndrom

Der Patient Peter S., geb. 10.4.1964, wurde 1970 wegen Sprachentwicklungsrückstand und geistiger Retardierung in die Ambulanz der Kinderpoliklinik überwiesen. Aus der Anamnese geht hervor, daß das Kind nach unauffälliger Schwangerschaft und Geburt eine Aspirationspneumonie durchmachte und die Sprachentwicklung erst im 3. Jahr begann.

Die Chromosomenanalyse ergab ein XXYY-Syndrom.

Bei der Untersuchung fällt bei dem adipösen Jungen in gutem Allgemeinzustand ein leichter Epikantus, Hypertelorismus und ein breiter Nacken auf sowie ein leicht quadratischer Rumpf. Intern und neurologisch waren keine pathologischen Befunde zu erheben. Die Röntgenaufnahme der linken Hand ergab eine erhebliche Retardierung der Knochenentwicklung, die ungefähr einem 2 1/2 jährigen Kind entspricht. Das EEG zeigt eine unzureichende Entwicklung der Grundtätigkeit.

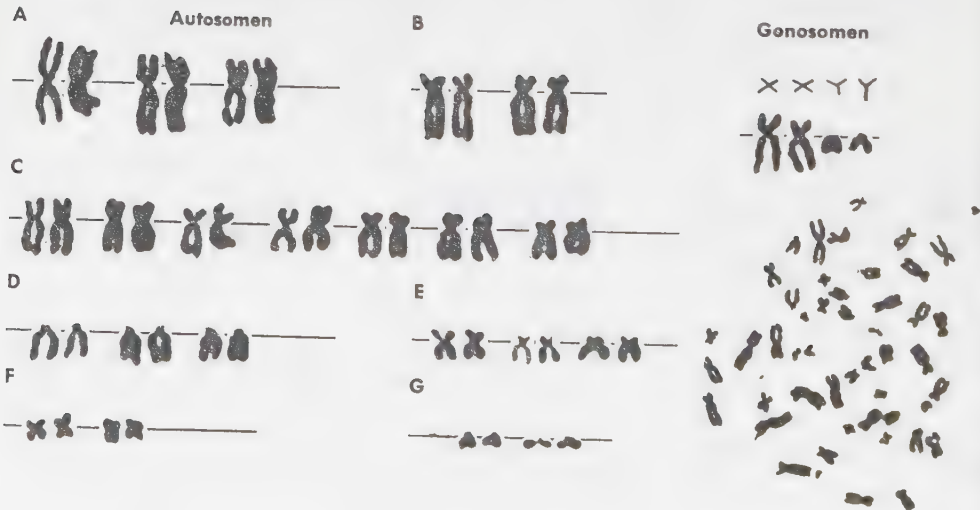


Abb. 58, Peter S., geb. 10. 4. 64, 48,XXYY



Abb. 59, Peter S., geb. 10. 4. 64, 48,XXYY

4.2.2 Strukturelle Gonosomenaberrationen

Während autosomale Struktur-Aberrationen mit charakteristischen klinischen Erscheinungsformen einhergehen, findet man bei den Gonosomen solche exakten Beziehungen nicht.

4.2.2.1 Strukturelle Aberrationen des X-Chromosoms

Mit den bisher bekannten Methoden lassen sich nur Isochromosomen, Deletionen der langen wie der kurzen Arme und Ringchromosomen erfassen. Diese Anomalien führen meist zu Veränderungen, wie man sie mehr oder weniger beim Turner-Syndrom antrifft.

Bei einem Kind mit Minderwuchs und Adipositas fand sich eine Deletion der kurzen Arme des X-Chromosoms.

Es wurde 1956 nach schwieriger, aber rechtzeitiger Geburt entbunden. Geb.Gew. 2400 g, Länge 51 cm. Schwächliches Säuglingsgedeihen, teilweise Sondenernährung. Erstes Laufen mit 13 Monaten. Seit dem 5. Lebensjahr blieb das Wachstum deutlich zurück, ab dem 6. Lebensjahr ist auch eine Fettleibigkeit bekannt. Als 12jährige hatte die Patientin mit 123 cm die Größe einer 7 1/2jährigen und das Gewicht einer 14jährigen. Die Fettverteilung war ziemlich gleichmäßig, am Stamm *striae distensae*. Der übrige körperliche Befund war unauffällig; Blutbild, BKS, Ges.Eiweiß, Elektrophorese o.B., wiederholt Leukozyturie, Cholesterin im Normbereich, freie Fettsäuren deutlich erhöht. Die Röntgenaufnahme der Handwurzel ergab eine altersentsprechende Knochenkernentwicklung. EEG normal. Tagesprofil der 11-Hydroxykortikoide im Urin im Normbereich. IQ: 83.

Bei einer erneuten Untersuchung mit 16 Jahren entsprach das Knochenalter des Handskelets etwa einer 13jährigen, die Ulnaepiphyse ist noch weiter retardiert.

Die cytogenetische Abgrenzung von einer D-Trisomie war auf Grund des zwar Kleineren, aber sicher nachweisbaren Barr-Körperchens möglich.

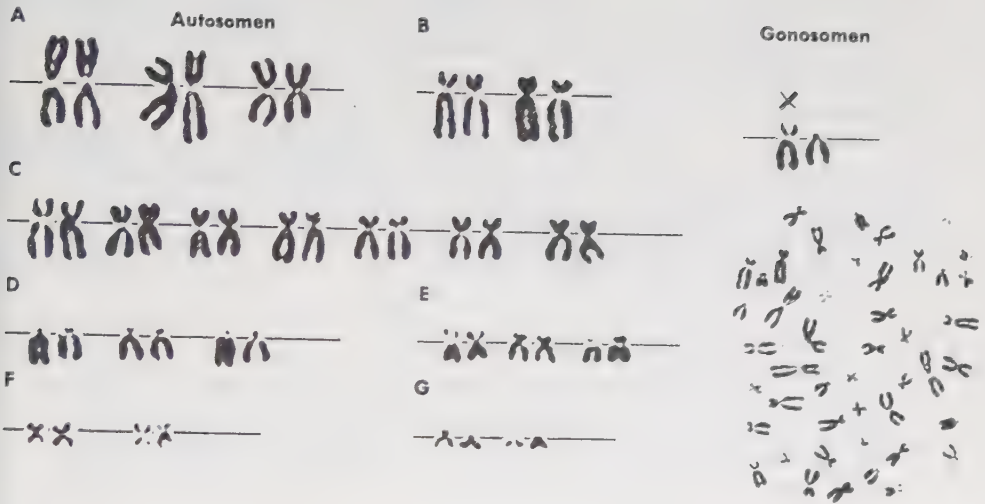


Abb. 60, Evelyn S., geb. 22.5.56, 46,X Xp-

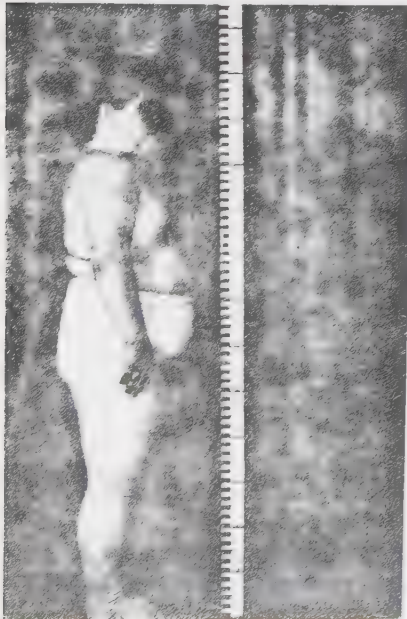


Abb. 61
Evelyn S.
geb. 22.5.56
46,X Xp-

4.2.3. Chromosomenbefunde bei Störung der Geschlechtsdifferenzierung

Der Hermaphroditismus verus ist durch gleichzeitiges Vorhandensein von Testis- und Ovar-Gewebe definiert. Das äußere Genitale kann männlich, weiblich oder intersexuell sein. In der Kindheit sind diese Patienten meist unauffällig.

Bei der Chromosomenuntersuchung ergeben sich 46,XX-Karyotypen, 46,XY-Karyotypen und Mosaik unterschiedlicher Zusammensetzung.

Der Pseudohermaphroditismus ist durch das Vorkommen nur einer Keimdrüsenart gekennzeichnet; und zwar sind es beim Pseudohermaphroditismus maskulinus testes, beim Pseudohermaphroditismus femininus Ovarien. Das Genitale ist meist intersexuell und fällt schon bei Geburt auf.

Die Chromosomenanalyse weist normale Gonosomen auf.

Eine Form des Pseudohermaphroditismus maskulinus zeigt weibliches äußeres Genitale und Habitus bei männlichem Karyogramm. Der Uterus fehlt, die Vagina endet blind. An Stelle der Ovarien finden sich testes (46,XY bei weiblichem Phänotyp). Diese Störung der Geschlechtsdifferenzierung wurde 7 mal diagnostiziert.

Die Patientin Barbara A., geb. 1950, suchte mit 17 1/2 Jahren erstmals einen Frauenarzt auf, da die Regelblutung nicht einsetzte. Eine Hormontherapie führte nicht zum Erfolg. Bei der in der II. Frauenklinik der Universität durchgeführten Laparoskopie wurden eine Aplasie von Uterus und Tuben, 2 ovarähnliche Körper in normaler Eierstocksgröße und eine Tubenknospe am rechten Ovar festgestellt. Die histologische Untersuchung des ovarähnlichen Gebildes ergab ein völlig rudimentäres Testis Gewebe mit hochgradiger Verdickung der Tunica.

Die Vagina endet blind. Die Ausscheidung von 17-Ketosteroiden war eindeutig erhöht.

In der Familienanamnese ist nichts auffälliges; bei der Mutter kam es erst durch eine Hormonkur zur Menarche.

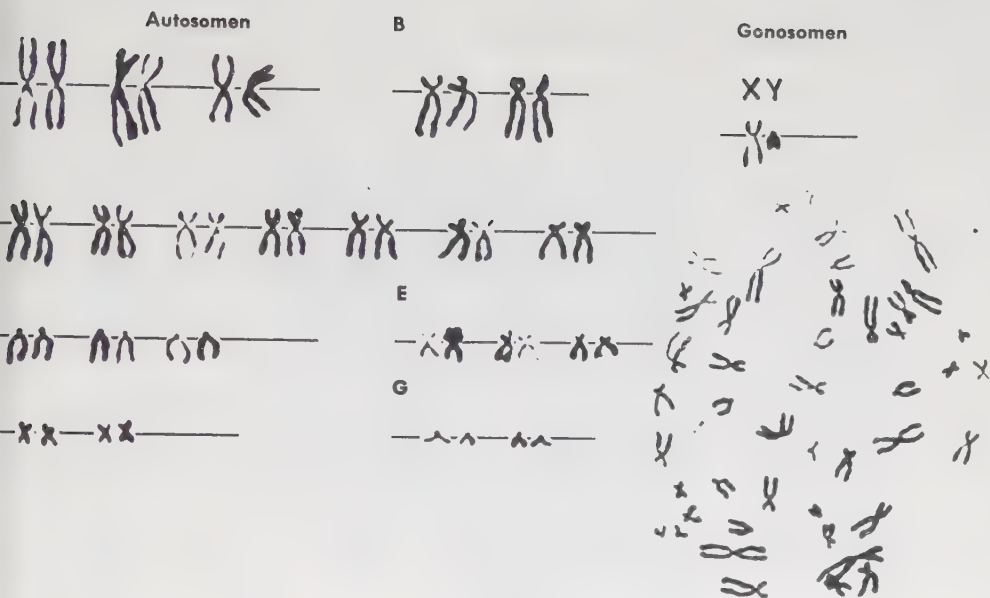


Abb. 62, Barbara A., geb. 17.4.50, 46,XY

stikuläre
minisierung



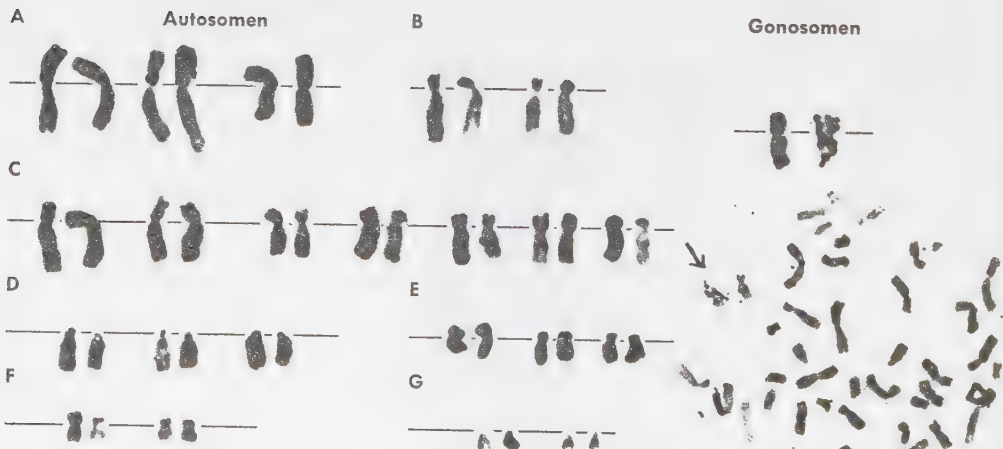
Abb. 63
Barbara A.
geb. 17.4.50
46,XY

4.2.3 46,XX bei männlichem Phänotyp

Der Patient Hans H., geb. 1940, wurde wegen Impotentia coeundi in die I. Med. Univ.-Klinik, München überwiesen. Bei der klinischen Untersuchung fand sich von hormoneller Seite zuerst nichts auffälliges. Das äußere Erscheinungsbild ist rein männlich mit männlicher Behaarung, deutlichem Bartwuchs und auffälliger Stirnglatze. Der Penis ist normal groß, die Hoden jedoch verkleinert. Wegen des Verdachts auf ein atypisches Klinefelter-Syndrom wurde eine Kerngeschlechtsbestimmung aus Mundschleimhautepithelien durchgeführt, die mit 16 % Barr-positiven Zellen auf ein überzähliges X-Chromosom hinweist. Die daraufhin veranlaßte Chromosomenanalyse zeigte einen 46,XX - Karyotyp.

Bei der Spermauntersuchung wurde eine Aspermie bei normalem Fruktosegehalt festgestellt. Die Hodenhistologie ergab eine Hyalinisierung und Sklerosierung der Tubuluslichtungen, sowie eine teilweise Verklumpung der Leydigischen Zellen; Veränderungen wie sie beim Klinefelter-Syndrom gesehen werden.

Die Ausscheidung der 17-Hydroxy-Corticosteroide, der 17-Ketosteroide und der Gonadotropine lag im Normbereich.



Film
Film-Nr.

Mit freundlichen Grüßen



Abb. 65, Hans H., geb. 1940, 46,XX

4.3 Kombinierte auto- und gonosomale Chromosomenaberrationen

Zum Phänotyp kombinierter autosomaler und gonosomaler Chromosomenaberrationen: ein Knabe mit XYY-Syndrom und Trisomie 21 (48,XYY,21+).

Es handelt sich um den Patienten Michael W., geb. 1969. Alter des Vaters 30 Jahre, Alter der Mutter 26 Jahre. Familienanamnese o.B.

Mit diesem Patienten wurden bisher vier Kinder der Chromosomenformel 48,XYY,21+ beobachtet. Bei allen zeigte sich das typische Bild des Down-Syndroms. Es fand sich kein Symptom, das auf eine zusätzliche gonosomale Aberration hätte schließen lassen.

Das entspricht den Befunden, die wir bei 47,XYY-Knaben und-Männern erhoben haben: kein Symptom ließ sich speziell dem XYY-Syndrom zuordnen. Die Annahme, daß aus der Verdoppelung des genetischen Materials des Y-Chromosoms Veränderungen des Phänotyps oder der Hormonsekretion resultieren, kann also nicht allgemeingültig sein.

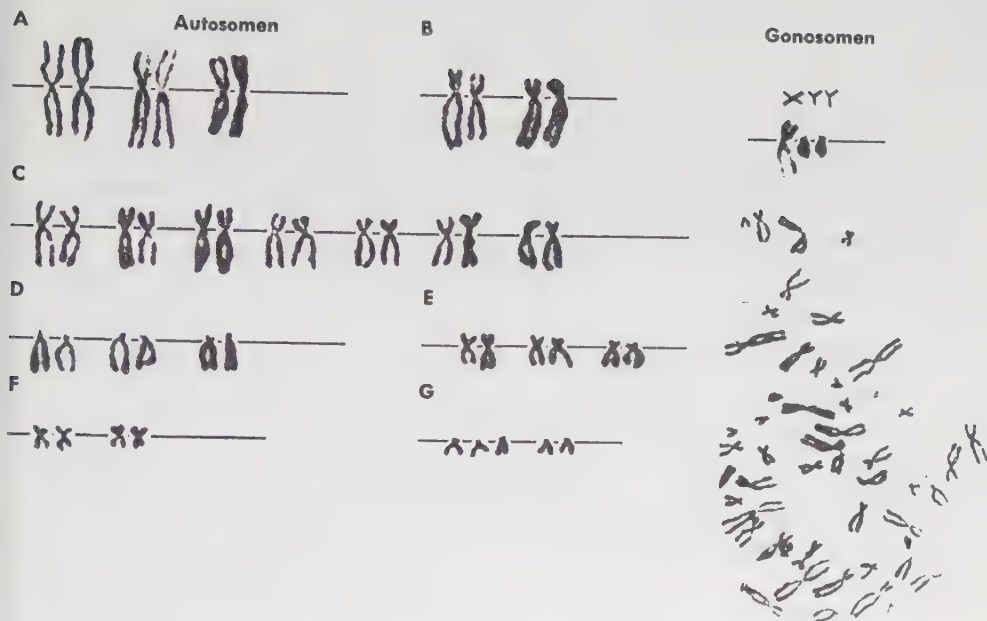


Abb. 66, Michael W., geb. 22.9.69, 48,XYY,21+



Abb. 67, Michael W., geb. 22.9.69, 48,XYY,21+

4.4 Mosaik

Im Laufe unserer Untersuchungen fanden wir eine Anzahl Chromosomenmosaik. Bei diesen Patienten kann man zwei oder mehrere Zellstämme nachweisen, die sich in ihrem Karyotyp voneinander unterscheiden.

Mosaik müssen immer mitotisch nach der Befruchtung entstanden sein.

XO/XY Mosaik

Die Patientin H. L. wurde als zweites Kind aus gesunder Familie nach unauffälliger Schwangerschaft komplikationslos mit 3150 g Gewicht geboren. Die frühkindliche Entwicklung verlief normal. Zur Klärung des Intersex-Syndroms wurde eine Chromosomenanalyse vorgenommen, die ein XO/XY - Syndrom ergab. Mit 1 1/2 Jahren erfolgte die Aufnahme in die Kinderklinik der Universität München zur Gonadenbiopsie und Korrektur des äußeren Genitale.

Befund:

Blasses, geistig altersgemäß entwickeltes Kind, Größe 76 cm, mit nur 8,4 kg. Innere Organe unauffällig. Genitale: Große Labien ausgebildet; relativ großes Membrum; Sinus urogenitalis, in der rechten Leiste ist eine Gonade tastbar, rechts nicht. Röntgenaufnahme der Hand o.B., Miktionszystourethrogramm mit Vagina-Kontrast-darstellung: Sinus urogenitalis. Während der Miktion vesico-ureteraler Reflux ersten Grades. Histologie der rechten Gonade: Unreifes Hoden- und Nebenhodengewebe. Histologie der linken Gonade: Gewebe entsprechend Salpinx und rudimentärem Uterus.

Da vom XO/XY Mosaik-Syndrom bekannt ist, daß die Gonaden in hohem Prozentsatz maligne entarten, wurden beide gonadenähnlichen Gebilde entfernt. Der Röntgenbefund mit Nachweis einer Vagina legte es nahe, das Kind weitgehend zu einem Mädchen zu machen. Die Clitoris wurde entfernt und eine plastische Korrektur des Sinus urogenitalis vorgenommen. Im Hinblick auf die äußere Korrektur muß im Pubertätsalter zur Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale weibliches Geschlechtshormon verabreicht werden.



Abb. 68
H. L.
geb. 26.10.66
45,XO/46,XY

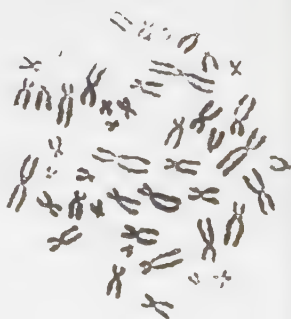
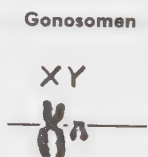
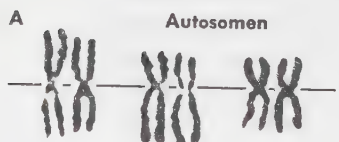
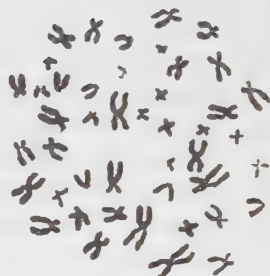
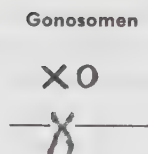
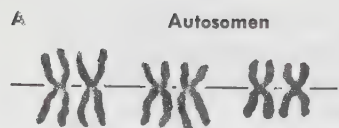


Abb. 69, Helga L., geb. 26.10.66, 45,XO/46,XY

4.5 Chromosomenuntersuchungen bei klinischen Krankheitsbildern

4.5.1 Chromosomenuntersuchungen bei Sklerodermia generalisata

Housset, Emerit, Boulon und de Grouchy haben 1969 Chromosomenuntersuchungen bei Patienten mit generalisierter Sklerodermie vorgenommen. Sie stellten eine starke Erhöhung abnormer Zellen gegenüber einer normalen Kontrollgruppe fest. Die französische Untersuchung war Anlaß für eine Kontrolle:

6 Patienten, die an generalisierter Sklerodermie erkrankt waren, wurden cyto-genetisch untersucht. Die Klassifikation erfolgte nach dem Schema von Bauchin-ger und Hug.

Die Resultate der Studie zeigen eine Erhöhung der als "unspezifisch" angesehe-nen U-Veränderungen im Vergleich zur Kontrollgruppe um 8,37 %.

Housset et al. haben als weiteren Aberrationstyp die "Lakunen" dargestellt.

Auch auf diesen Typ wurde in der Studie geachtet.

Diskussion:

Housset et al. folgern aus ihren Ergebnissen, daß die Sklerodermie ein weiteres Krankheitsbild ist, bei dem Chromosomenveränderungen obligat auftreten. Unse-re Ergebnisse können diesen Befund zunächst nicht bestätigen.

Auffällig scheint, daß schon in den Kontrollen von Housset et al. die Zahl der Aberrationen mit 7,65 % angegeben wird, die in der Literatur von 2 - 5 % schwankt (Anla, 1965, Nichols, 1963 u. a.). Auch unsere eigenen Kontrollen liegen mit 4,2 % deutlich niedriger.

4.5.2 Marfan-Syndrom; ophthalmologische, klinische, biochemische und genetische Untersuchungen

Es wird über Untersuchungen an 11 Syndromträgern berichtet. Als Leitsymptome seitens des Bewegungsapparates sind hervorzuheben: Dolichocephalie, Dolichostenomelie, spärliches subcutanes Fettgewebe, hypotone Muskulatur. Charakteristischer als der langgestreckte Körperbau sind die ungewöhnlichen Skeletproportionen. Zur Objektivierung der Arachnodaktylie dient die Bestimmung des Metacarpalindex, der beim Marfan-Syndrom über 8,4 liegt. Weitere charakteristische Skeletveränderungen wie Überstreckbarkeit der Gelenke wurden bei 8 Patienten, scapulae alatae bei 9 und Plattfuß bei 6 Patienten beobachtet. In allen Fällen wurde eine Skoliose bzw. Kyphoskoliose nachgewiesen, bei 5 Patienten eine Trichterbrust. 4 von 10 Patienten wiesen striae distensae auf. Der Bindegewebsdefekt kommt vor allem an den Kreislauforganen zum Ausdruck. Die angeborene Schwäche der Gefäß-media führt an Stellen stärkerer hämodynamischer Beanspruchung zu Degeneration, Dilatation und Aneurysmabildung. An den Venen führt die Mediaschwäche zu Varizen. Eine beidseitige Linsenektopie ist das zuverlässigste Merkmal der Augenbeteiligung. Sie wurde bei 9 von 11 Patienten diagnostiziert. Wollensack (1968) vermutet für die Linsenektopie Störungen des Mukopolysaccharidstoffwechsels. Bei 4 von 8 Patienten dieser Untersuchungsreihe wurde eine erhöhte SMPS-Ausscheidung im 24-Std-Urin gefunden. In Übereinstimmung mit Literaturangaben ließen sich bei 5 Patienten Bindegewebsanomalien des Kammerwinkels nachweisen. Bei allen Patienten mit Ectopia lentis fand sich eine Myopie. Die nach Last (1955) in 11% der Fälle auftretende Mydriatica-resistente Miosis konnte bei 2 Patienten beobachtet werden. Genetisch liegt dem Marfan-Syndrom ein dominantes Gen mit erheblich schwankender Expressivität und unvollständiger Penetranz zugrunde. Die Karyogramme von 10 Patienten zeigten in keinem Fall eine Abweichung der Chromosomenstruktur oder -zahl.

4.5.3 Zur Diagnose der Arthrogryposis multiplex congenita

Das Krankheitsbild der A.m.c. ist bisher in Literatur und Praxis nicht exakt genug von anderen klinisch ähnlichen Mißbildungen abgegrenzt worden. Aufbauend auf in jüngster Zeit klar definierte klinische Kriterien einer allseitigen Bewegungseinschränkung der betroffenen Gelenke bei erhaltener, begrenzter Restbeweglichkeit (Grypose), haben wir nach zusätzlichen pathognomonischen Befunden gesucht, da sich gezeigt hat, daß das Symptom der Grypose in Grenzfällen nicht unbedingt zu einer eindeutigen Diagnosestellung ausreicht. Das war bei unseren Untersuchungen in 3 Fällen zu beobachten, die klinisch eine Grypose, das typische Weichteilrelief, eine Hypoplasie der Muskulatur, den Hautbefund im Gelenkbereich, sowie den stationären Verlauf aufwiesen, -wie es von Rompe (1968) in Fällen von A.m.c. gefordert wird, -die sich auf Grund von Spezialuntersuchungen jedoch als keine echten A.m.c.-Fälle erwiesen haben. Erst in Zusammenhang mit den übrigen blutchemischen Untersuchungen, den Hautleistenbefunden sowie an Hand des Elektromyogramms ist eine eindeutig differentialdiagnostische Abklärung dieses Krankheitsbildes zu erreichen. Untersuchungen der Mukopolysaccharidausscheidung, der Chromosomen sowie die Ermittlung der Blutgruppe haben bei den Patienten für eine A.m.c. uncharakteristische Befunde ergeben. Histologische Bilder aus betroffenen Gewebsabschnitten sind ebenfalls als nicht spezifisch anzusehen und ergeben allenfalls die Verdachtsdiagnose einer A.m.c., wenn eine starke Rarefizierung der Muskelfasern, vermehrte Fettinfiltration und Kapselfibrose gefunden werden. Die in Anlehnung an andere Autoren in der Serumelektrophorese gefunden, leichte Erhöhung der α_2 -Fraktion erscheint uns als nicht unbedingt typisch.

Im elektromyographischen Befund fanden wir ein neues Kriterium zur Diagnosestellung. Als für die A.m.c. pathognomonisch sind eine verminderte Einstichaktivität, ein rarefiziertes Aktivitätsbild, eine erhöhte Entladungsfolge einzelner motorischer Einheiten sowie normale Aktionspotentiale. An Hand davon konnten wir aus einer Serie von 15 klinisch klar diagnostizierten Arthrogryposen drei als multiple Kontrakturen im Sinne von Mißbildungen und Gelenkfehlstellungen differentialdiagnostisch abgrenzen.

In allen 12 Fällen der typischen A.m.c. fand sich ein nach Zahl und Struktur unauffälliges Karyogramm.

4.5.4 Fanconi-Anämie

Nach der ersten Mitteilung über spontane Chromosomenaberrationen in Blutkulturen bei 2 Brüdern mit Fanconi-Anämie (T.M. Schröder, 1964) sind gleichlautende Befunde bekannt geworden. Die Ergebnisse von Löhr und Waller (1965) lenken das Interesse auf das intrazelluläre Stoffwechselgeschehen: sie fanden einen Mangel an Hexokinaseaktivität in sämtlichen Zellelementen des Blutes und konnten nachweisen, daß es sich um eine qualitative Veränderung des Enzymproteins handelt.

Es wurden weitere vier Patienten mit Fanconi-Anämie untersucht. In zwei Fällen waren zur Zeit der Untersuchung nichtbehandlungsbedürftige Leukopenie oder Thrombopenie mit leichter Anämie vorhanden, in den anderen die typischen Pannmyelopathien, von denen eine inzwischen tödlich verlief. (T.M. Schröder, 1966)

Chromosomenbefunde:

Die untersuchten Patienten hatten normale Karyotypen. Jedoch fielen Veränderungen an den Chromosomen in einer unterschiedlichen Anzahl der jeweils ausgewerteten Metaphasen auf. Im einzelnen handelt es sich um Chromatid- und Isochromatidbrüche, achromatische Regionen, Deletionen, azentrische Fragmente, tri- und quadriradiale Reunions- oder Translokationsfiguren. Daneben fanden sich zahlreiche polyploide Zellen. Bei den zwei Patienten mit Pannmyelopathie liegt der Anteil von Chromosomenaberrationen betroffener Mitosen bei 50 %, die anderen zeigen in 41 % der Mitosen derartige Veränderungen. (T.M. Schröder, 1969)

Cytologische Befunde in Knochenmarks-Ausstrichpräparaten:

Die Werte für Mitose- und Kernanomalien liegen 5- bis 50fach über dem Normwert. Dabei entsprechen die Befunde dem Schweregrad der Erkrankung: höhere Werte bei Pannmyelopathie, geringere Anzahl bei noch nicht voll ausgeprägtem Krankheitsbild.

Bei einer Patientin mit der Diagnose Fanconi-Anämie wurde im genetischen Labor die cyto genetische Untersuchung vorgenommen. Karyotyp: 46,XX. Von 50 ausgewerteten Mitosen enthielten sieben Brüche, drei Gaps und eine Translokationsfigur.

I.P. wurde 1958 als 2. Kind mit 2900 g geboren. Im 8. und 9. Schwangerschaftsmonat erkrankte die Mutter an einer beidseitigen Sinusitis maxillaris. Bei der Geburt befand sich an der Daumengrundphalanx der rechten Hand ein überzähliger

Finger. Die körperliche und geistige Entwicklung verlief normal. Seit der Säuglingszeit ist die Patientin stark gelb-bräunlich pigmentiert. Dazu ist aus der Familienanamnese erwähnenswert, daß eine Großmutter Inderin ist. 1965 wurde eine Fanconi-Anämie diagnostiziert. In den Jahren davor bestanden häufig subfebrile Temperaturen, Müdigkeit und Schlapheit, außerdem traten bei geringfügigen Traumen großflächige Hautblutungen auf. Ein Systolicum I. Grades und sehr lebhaftes Sehnenreflexe an Armen und Beinen waren die einzigen wesentlichen pathologischen Befunde, die an den anderen Organen erhoben werden konnten. Die Knochenmarkspunktion ergab ein zellarmes Mark mit relativ gesteigerter Erythropoese; pathologische Zellen ließen sich nicht nachweisen. Die Leukopoese ist stärker vermindert als die Erythropoese. Die Megakaryozyten und damit die Thrombozytenbildung fehlen vollständig.

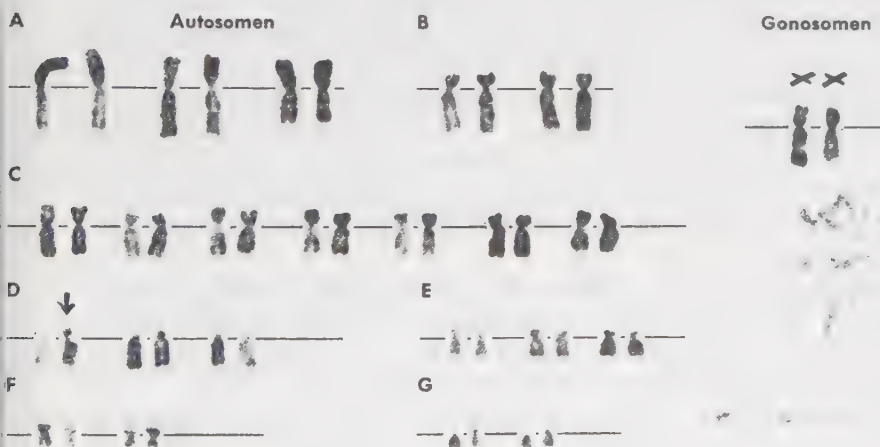


Abb. 70, Ingrid P., geb. 6.3.58, 46,XX Bruch an 13q

4.6 Induzierte Aberrationen

4.6.1 Virusinduzierte Aberrationen

4.6.1.1 Chromosomenveränderungen bei Gelbfieber-geimpften Personen

In seiner Inaugural-Dissertation stellte Friedmann (1970) die Frage, ob nach der Impfung mit Gelbfieber -Vaccine Chromosomenveränderungen der Lymphozyten auftreten. Bei den Untersuchungen ging er von einer Analyse von D.G. Harnden, Edinburgh 1964, aus, der bei 3 von insgesamt 11 Personen an den postvaccinalen Tagen 7, 8 und 9 extrem hohe Bruchraten beobachtete.

12 Freiwilligen wurde subcutan eine Standarddosis des in Hühnerembryonen angereicherten 17-D-Stammes injiziert. Es handelt sich dabei um das attenuierte Lebendvirus.

Insgesamt wurden 2925 Mitosen ausgewertet. Es ergab sich mit 2,6 % gegenüber 2,3 % bei den Kontrollen keine erhöhte Bruchrate (Durchschnittswerte). Bei der Betrachtung der Einzelwerte war viermal ein postvaccinaler Tag (3,7,7,11) von jeweils verschiedenen Probanden auffällig. Die Bruchwerte an diesen Tagen -sie liegen bei 10 % 8 % 8 % 8 % - sind statistisch signifikant erhöht ($P = 0,05$). Beobachtet wurden nur Chromosomenbrüche, Chromatidbrüche und Gaps, keine Pulverisationen.

Bei der Zuordnung zu den Chromosomen zeigte sich allgemein eine Benachteiligung der kleinen Chromosomen. Der Hauptanteil der echten Brüche entfiel auf die Chromosomen der C-Gruppe. Die Zuordnung der Aberrationen zu den Chromosomenarmen und -regionen (nur für die A-Gruppe) ließ eine starke Bevorzugung der langen Arme, eine Bevorzugung der peripheren Segmente und ein Defizit in den parazentrischen Regionen erkennen.

Das Ergebnis steht zum Teil im Widerspruch zu der Untersuchung von Harnden, der Chromomendefekte schwerster Art und großen Ausmaßes beschrieb; deckt sich aber mit dem Befund, daß diese Veränderungen auch nur an einzelnen Tagen bei einzelnen Personen nachweisbar sind.

Eine gültige Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht gegeben werden.

4.6.1.2 Chromosomenveränderungen bei an Windpocken erkrankten Kindern (B. Weidert, 1969)

2015 Mitosen von 10 an Varicellen erkrankten Kindern wurden an verschiedenen Tagen nach Ausbruch des Exanthems geprüft. Zum Vergleich standen 1945 Zellen gesunder Personen zur Verfügung. Aberrationen wurden bei Windpocken vom 2. bis 6. Exanthemtag in einer durchschnittlichen Häufigkeit von 7,8 % gefunden. Gegenüber den Kontrollen mit 4,2 % Veränderungen ergibt sich ein signifikanter Unterschied ($P = 0,05$).

Bei den gefundenen Veränderungen wurde entsprechend der Schwere der Läsion zwischen unspezifischen U-Veränderungen und S-Veränderungen (echte Brüche) mit Dislokation der Fragmente unterschieden. Es zeigte sich, daß vor allem die S-Veränderungen bei Windpocken (2,2 %) vermehrt auftraten (Kontrollen 0,5 %), weniger die U-Aberrationen (Windpocken 5,6 %, Kontrollen 3,7 %).

Die Veränderungen waren nicht dem Zufall entsprechend über den ganzen Chromosomensatz verteilt: die langen Chromosomen des Karyotyps (A- und B-Gruppe) waren häufiger betroffen als es ihrem Anteil am gesamten Chromosomenmaterial entspricht.

Das Sichtbarwerden von Chromosomen-Aberrationen erwies sich als nicht abhängig vom Kontraktionszustand der Chromosomen, (als Parameter diente die Länge A_1) und als unabhängig vom Ausbreitungsgrad der Mitosen (bestimmt an Hand des Metaphasendurchmessers).

Die Trennung von U- und S-Veränderungen schien berechtigt, da durch Zusatzuntersuchungen weitere Unterschiede gefunden wurden: 1. bei Chromosomen mit S-Veränderungen waren wesentlich häufiger beide Chromatiden betroffen als bei den U-Aberrationen.

2. Während S-Veränderungen dem Zufall entsprechend über die Länge der Chromosomen verteilt waren, lagen die U-Veränderungen mehr als zufällig gehäuft an den Chromosomen-Enden.

3. Innerhalb der Metaphasen wurde festgestellt, daß Chromosomen mit unspezifischen Schädigungen vermehrt in der Außenzone der Metaphasenplatte zu finden waren. Die S-Veränderungen waren entsprechend der Erwartung zufällig verteilt.

4.6.1.3 Chromosomenaberrationen bei Masern, Exanthema subitum und
Hepatitis epidemica

Die Auswertung von 1476 Metaphasen aus 15 Blutkulturen von 7 Patienten mit Masern, 340 Metaphasen aus 3 Blutkulturen von 2 Patienten mit Exanthema subitum und 224 Metaphasen aus 3 Blutkulturen von 3 Patienten mit Hepatitis epidemica zeigte keine signifikante Erhöhung der Chromosomendefekte (M. Zoelch, 1968)

4.6.1.4 Der Einfluß des Rötelnimpfvirus auf die Chromosomen menschlicher Leukozyten

H. Sametinger untersuchte in seiner Inaugural-Dissertation (1971) die Frage, ob nach Impfung des Rötelnvirus vom Cendehill-51-Stamm an gesunden Personen Chromosomenanomalien auftreten.

Aus 56 Blutkulturen von 11 geimpften Personen im Alter von 25 bis 30 Jahren wurden 2800 Mitosen dargestellt und auf Strukturanomalien untersucht. Zur Gegenüberstellung wurden 570 Mitosen in 11 praevaccinalen Kontrollkulturen derselben Personen ausgewertet.

Die gefundenen Aberrationen bestanden aus kleineren Gaps (Ua), deutlichen Gaps (Ub), Brüchen und einem doppelt azentrischen Fragment.

Die Kontrollen ergaben 2 S- und 6 Ub-Veränderungen (0,35 % bzw. 1,05 %), insgesamt 8 Aberrationen (1,40 %).

Demgegenüber standen 14 S- und 30 Ub-Anomalien (0,51 % bzw. 1,10 %) in den 56 postvaccinalen Abnahmen, insgesamt 44 Aberrationen (1,61 %).

Die Verteilung der deutlichen Gaps und Brüche über die Kulturen der einzelnen postvaccinalen Tage war zufällig. Eine signifikante Erhöhung der Aberrationen gegenüber den Kontrollen konnte nicht gefunden werden.

4.6.1.5 Chromosomenveränderungen nach Poliomyelitis-Schluckimpfung

Nach der ersten und zweiten Applikation einer Polioschluckimpfung mit den Sabin-Stämmen wurden die Chromosomen der Lymphozyten von 11 Probanden ohne Antikörper gegen Polioviren auf Strukturanomalien untersucht (U.Graf, 1970). Als Kontrollen dienten Abnahmen derselben Probanden vor den Impfungen. In insgesamt 72 Abnahmen wurden je 50 Mitosen ausgewertet. Die gefundenen Strukturanomalien bestanden aus kleineren Gaps, deutlichen Gaps, Brüchen, azentrischen Fragmenten und Translokationsfiguren. 10 von 11 Probanden reagierten auf die Impfung mit einem Titeranstieg von 1 bis 6 Stufen. Die kleineren Gaps verteilten sich zufällig über die Abnahmen der Erstimpfung.

Die Verteilung der deutlichen Gaps und Brüche über die Abnahmen der Erst- und Zweitimpfung läßt diese Schlüsse zu:

1. Falls überhaupt nach der Impfung ein Zeitraum in Betracht kommt, in dem eine Brucherhöhung stattfindet, so ist es die Spanne vom 6. bis 11. postvaccinalen Tag, deren Abgrenzung etwas schwanken kann.
2. Bei 7 von 11 Probanden ergibt sich kein Anhalt für eine gesteigerte Bruchrate nach der Impfung. Ein Proband reagierte nicht signifikant, drei Probanden gesichert mit einer erhöhten Bruchrate.

0,306 % der Mitosen hatten 47 Chromosomen. In der Zeit fraglicher Virusaktivität war der Anteil der 47er Mitosen viermal höher als in der übrigen Zeit.

Je länger die Chromosomen einer Mitose waren (gemessen an der Länge des A_1 -Chromosoms), desto größer war die Wahrscheinlichkeit eine Strukturanomalie zu finden. Die Anomalien verteilten sich nicht zufällig auf den Chromosomensatz und verschiedene Abschnitte einzelner Chromosomen. Die langen Chromosomen (1 bis 5) waren relativ häufiger betroffen als die kurzen (13 und folgende). Ein Bruchüberschuß zeigte sich vor allem auf dem distalen Segment des langen Armes des A_1 -, dem langen Arm des A_2 -Chromosoms und den distalen Segmenten der langen Arme der B-Chromosomen. Ein Bruchdefizit betraf die kurzen Arme der B-, der C- und die F-Chromosomen. In den Abnahmen zur Zeit fraglicher Virusaktivität war das Bruchdefizit auf den kleinen Chromosomen mehr als dreimal so hoch wie in den übrigen Abnahmen der Erstimpfung.

4.6.2 Arzneimittelinduzierte Aberrationen

Cytogenetische Untersuchungen an Kindern unter Cyproheptadinbehandlung

Die Untersuchungen in der Kinderpoliklinik der Universität München befaßten sich mit der Wirkung von Cyproheptadin in therapeutischen Dosen auf die Chromosomen von Kindern (Murken, 1971).

Es wurde eine retrospektive und eine prospektive Studie an Lymphozytenchromosomen durchgeführt.

Bei einem Vergleich der Mitosen von 7 Patienten, die das Medikament in der retrospektiven Untersuchung erhalten hatten, mit den Kontrollwerten von 36 Kindern, die im genetischen Labor der Kinderpoliklinik nach den gleichen Methoden entwickelt worden waren, ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

In der prospektiven Studie wurden Lymphozytenchromosomen von 16 Kindern nach Abnahme von Kontrollwerten blind ausgewertet. Auch hier bestehen keine statistischen Unterschiede zwischen den Kontrollwerten und den Werten nach Behandlung hinsichtlich Gaps oder Brüchen. Nach Einnahme des Medikamentes wurden die Kinder innerhalb 28 Tagen insgesamt 6 mal nachuntersucht.

Abb. 71 Metaphase aus einer Lymphozytenkontrollkultur vor Gabe von Cyproheptadin mit Chromatidbruch

Abb. 72 Metaphase aus einer Lymphozytenkultur 3 bis 6 Tage nach Gabe von Cyproheptadin mit Chromatidbruch

Abb. 73 Metaphase aus einer Lymphozytenkultur 3 bis 6 Tage nach Gabe von Cyproheptadin mit Chromatidgap

Abb. 74 u. 75 Metaphase aus einer Lymphozytenkontrollkultur vor Gabe von Cyproheptadin. Die Pfeile weisen jeweils auf eine achromatische Lücke (Gap) hin

Abb. 72



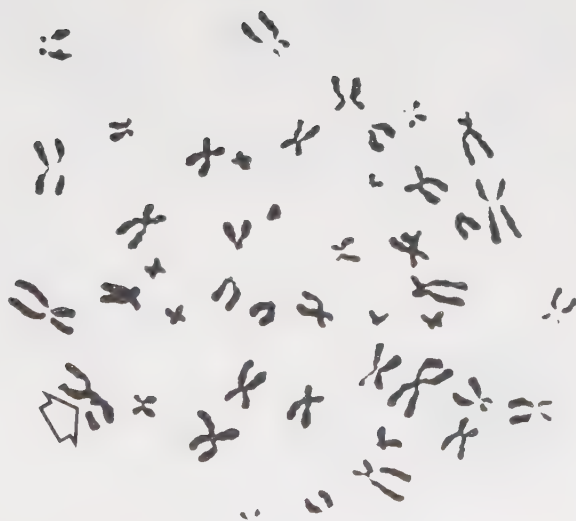
Patient: M. C. Female
BREAK
Sample taken on Day 3-6

Abb. 71



Patient: M. C. Female
BREAK
Sample taken on Day 0 (Pretherapy)

Abb. 73



Patient: M. C. Female

GAP

Sample taken on Day 3-6

Abb. 74



Patient: G. S. Female
GAP
Sample taken on Day 0 (Pretherapy)

Abb. 75



Patient: G. S. Female
GAP
Sample taken on Day 0 (Pretherapy)

4.6.3 Altersinduzierte Aberrationen

Chromosomenveränderungen bei 75 - 100jährigen

W. Riege untersuchte 1970 das Auftreten altersbedingter Chromosomenveränderungen.

Die Auswertung von 4025 Metaphasen aus Blutkulturen von 161 über 75jährigen Probanden ergab keine signifikante Erhöhung der Chromosomendefekte gegenüber einer jugendlichen Kontrollpopulation.

Bei 75 - 100jährigen fanden sich:

Brüche: 2 entspr. 0,049 %

Gaps: 43 entspr. 1,07 %

Polyploidien: 6 entspr. 0,15 %

Mitosen n = 45, 232 entspr. 5,8 %

In der jugendlichen Kontrollpopulation (39) fanden sich bei insgesamt 1945 Mitosen:

Brüche: 9 entspr. 0,5 %

Gaps und achromatische Lücken: 73 entspr. 3,7 %

Polyploidien: 1 entspr. 0,05 %

Mitosen n = 45, 57 entspr. 2,9 %

4.7 Populationsgenetik

4.7.1 Cytogenetische Untersuchungen an einer unausgelesenen Serie von 524 männlichen Neugeborenen; Modellstudie für die Analyse der Häufigkeit von Chromosomenaberrationen beim Menschen (R. Mannl, 1970)

Mit dieser Arbeit sollte ein Beitrag zur Epidemiologie der numerischen Chromosomenaberrationen geleistet werden.

Das Auftreten von drei Trisomien 21 bei einer Serie von 498 Untersuchungen liegt im Bereich der aus der Literatur bekannten Norm. Dort wird auf 200 Neugeborene ein Kind mit chromosomaler Aberration angegeben.

4.7.2 Chromosomenuntersuchungen an 276 Patienten in psychiatrischen Anstalten

Entgegen der Erwartung unter den 276 Probanden der Heil- und Pflegeanstalt Haar etwa 1-2% 47,XXY-Patienten zu diagnostizieren, fand sich kein Patient mit dieser Chromosomenaberration. Dagegen wurden drei Patienten mit überzähligen X-Chromosom, dem Klinefelter-Syndrom, entdeckt.

Zusammen mit den in der Literatur mitgeteilten Ergebnissen und auf Grund autoradiograph. cytogenetischer Untersuchungen im genetischen Labor stützen diese Ergebnisse die These, daß ein überzähliges Y-Chromosom nicht spezifisch zu sozialer Auffälligkeit, Aggressivität oder Kriminalität führt, sondern wie ein überzähliges X-Chromosom genetisch weitgehend inaktiviert ist.

Ursache für die soziale Auffälligkeit bzw. bei den hier untersuchten Patienten für den psychiatrischen Befund ist eher die gestörte Genbalance durch ein überzähliges Gonosom, wobei es nicht entscheidend ist, ob es sich um ein X- oder Y-Chromosom handelt. Dagegen spielt die soziale Umwelt der Probanden eine wesentliche Rolle. Sowohl zwei der eigenen wie auch die Mehrzahl der insgesamt von unserer Arbeitsgruppe ermittelten 12 Patienten mit gonosomalen Chromosomenaberrationen wiesen eine außerordentlich schwer belastete Kindheit auf.

(B. Schade, 1970)

4.7.3 Cytogenetische und psychologische Untersuchungen an 257 sozial auffälligen Jugendlichen

Die Basis für die Fragestellung der Arbeit von D. Kollmann, 1970, war die bis 1968 gehäuft beschriebene Beobachtung, daß unter sozial auffälligen Männern die 47,XXY-Konstitution vermehrt auftritt, so daß die Vermutung bestand, das zusätzliche Y-Chromosom bedinge eine verstärkte Aggressivität und damit Kriminalität.

Bei fünf Probanden konnte eine numerische gonosomale Chromosomenaberration festgestellt werden: 3 Jugendliche zeigten den Karyotyp 47,XXY, 2 wiesen die 47,XXY-Chromosomenanomalie auf. Ein weiterer, 14jähriger Junge mit XXY Konstellation wurde als dritter Proband in die Arbeit mit einbezogen.

In der psychologischen Beurteilung der drei Klinefelter-Probanden weisen die Neigung zur Regression, die mangelnde Ich-Stärke, die Haltlosigkeit bei gleichzeitig starkem Anlehnungsbedürfnis, der Hang zur Passivität und die weibliche Orientierung auf die charakterliche Labilität hin, durch die eine soziale Anpassung aufgrund der Überforderung der Umwelt erschwert sein muß. Das Kontaktbedürfnis wird durch die Problematik, sich nicht eindeutig sexuell identifizieren zu können, entschieden beeinträchtigt, wodurch erneut Konfliktsituationen entstehen können.

Die Jugendlichen mit der 47,XXY-Aberration weisen nach unseren Befunden ähnliche Persönlichkeitseigenschaften wie die Klinefelter-Patienten auf: Infantiles Gefühlsleben, passive Empfänglichkeit, Selbstunsicherheit. Eine eindeutige Neigung zur Aggressivität konnte nicht festgestellt werden.

Die Befunde dieser Arbeit widerlegen die Ansicht, das überzählige Y-Chromosom verursache unmittelbar eine Anlage zur Gewalttätigkeit. Sie stützen gleichfalls die auch in der Literatur geäußerte These, daß die 47,XXY-Konstitution nicht spezifisch zur Aggressivität und damit Kriminalität führt.

4.7.4 Cytogenetische Untersuchungen an Männern mit überdurchschnittlicher Körpergröße

Bei den Untersuchungen von K. Neumann, 1971, wurden von 241 Männern, die über 178 cm groß und sozial unauffällig waren, eine Chromosomenanalyse angefertigt. Es wurde ein Proband mit einem 47,XXX-Chromosomensatz gefunden. Mit 14 1/2 Jahren war er 182,5 cm groß. Die klinische Untersuchung ergab keinen anomalen Befund. In der autoradiographischen Markierung zeigten die Y-Chromosomen eine asynchrone Replikation. Im histologischen Hodenpräparat wurden unterentwickelte Hodenzellen in den Tubuli, spärliche Spermatocyto- und -histogenese und verquollene Zwischenzellen gesehen. Es bestand Aspermie im Spermatogramm. Die bestimmten Werte von Androgenen, Gonadotropinen und des Wachstumshormons lagen im Normbereich. Kein eindeutiger psychologischer Befund im Sinne der in der Literatur beschriebenen Merkmale wurden erhoben. Der IQ war durchschnittlich.

Aus den Befunden wurde gefolgert, daß die bisher beschriebenen körperlichen Auffälligkeiten von XXX-Männern bis auf die erhöhte durchschnittliche Körpergröße nicht auf die XXX-Konstellation zurückzuführen sind. Auch die degenerativen Hodenveränderungen und Fertilitätsstörungen sind bei karyotypisch normalen Männern gesehen worden.

Da in der Literatur keine erhöhten Geschlechtshormonspiegel bei XXX-Männern gefunden wurden, wird vermutet, daß der Einfluß des männlichkeitsbestimmenden Faktors des Y-Chromosoms auf die somatischen Blastemzellen der noch undifferenzierten embryonalen Gonade rein qualitativ ist und die Höhe der Geschlechtshormonproduktion durch Gene auf anderen Chromosomen gesteuert wird.

4.8 Experimentelle Cytogenetik

4.8.1 Charakterisierung einzelner Chromosomen durch DNS-Messung Nitsch und Murken (1970)

Die Identifizierung individueller Chromosomen innerhalb der einzelnen Gruppen des Karyogramms einer Species läßt sich mit den üblichen Methoden der Längenmessung und Autoradiographie nicht immer eindeutig durchführen; dies trifft beim Menschen besonders für die Chromosomen der C-Gruppe zu. Deshalb lag der Versuch nahe, durch DNS-Messungen von Metaphase-Chromosomen eine Charakterisierung zu erreichen. Solche Messungen sind bisher nur von wenigen Autoren durchgeführt worden und die Ergebnisse haben noch vorläufigen Charakter.

Vier der verwendeten Methoden beruhen auf dem gleichen Prinzip: das Chromosom wird mit einem Lichtstrahl von $0,5 \mu$ Durchmesser abgetastet und die gemessenen Absorptionswerte über die Fläche des Chromosoms integriert.

Rudkin et al. (1961, 1964, 1965) maßen die Absorption von Chromosomen mit einem nach Angaben von Caspersson (1936, 1950) gebauten Densitometer (Rudkin, 1961), einer Apparatur, die ein mit UV-Licht aufgenommenes Mikrophoto des Chromosoms densitometrisch abtastet.

Carlson et al. (1963) bestimmten den DNS-Gehalt von Feulgen-gefärbten Chromosomen im sichtbaren Bereich direkt mit Hilfe eines mit einer elektronischen Integrierungsvorrichtung verbundenen photoelektrischen Mikrospektrophotometers (Caspersson et al. 1955, 1957); Bailly (1967) gebrauchte das aus dieser Apparatur entwickelte Zeiss-UMSP I (Zeiss, Oberkochen) (Trapp, 1966) zur Messung der DNS-Menge von Feulgen-gefärbten Chromosomen im sichtbaren und ungefärbten im UV-Bereich; das UMSP I wurde auch von Keyl (1966) zur Cytophotometrie an Riesenchromosomen benutzt.

Radley (1965) führte cytophotometrische Absorptionsmessungen an Feulgen-gefärbten Chromosomen mit dem Mikroskopphotometer (microdensitometer) der Firma Barr u. Stroud (Glasgow, Schottland) durch (Deeley, 1955).

Mendelsohn et al. (1965, 1966) benutzten ein Flying-Spot-Mikroskop (Bostrom et al. 1963), in dem der Strahl einer Kathode ein Gallocyanin-Chromalaun-gefärbtes Chromosom abtastet (sämtl. Literatur bei Nitsch u. Murken 1970).

Auf einem anderen Prinzip beruht die von Gaillard et al. (1968) verwendete und von den Tonkelaar u. van Duijn (1964) entwickelte photographische Photometrie (photography colorimetry). Dabei wird von dem Feulgen-gefärbten Chromosom durch einen Spezialentwickler ein blaues Positiv gewonnen, dessen Farbstoff extrahiert und photometriert wird.

Nicht die Absorption, sondern die Emission wird bei der von Nitsch et al. (1970) benutzten Methode gemessen. Sie haben den DNS-Gehalt von Feulgen-gefärbten Chromosomen im Auflicht fluorometrisch mit Hilfe des Leitz-MPV (Mikroskopphotometer mit variabler Meßblende, Leitz, Wetzlar) (Thaer, 1966; Weber 1965) bestimmt.

Die kolorimetrische Methode sowie die UV-Absorptionsmessungen lassen den Rückschluß auf absolute Werte des DNS-Gehalts zu, während die anderen Methoden nur relative Werte liefern.

4.8.2 Fluorometrische Bestimmung des DNS-Gehaltes von Feulgen-gefärbten Chromosomen im Auflicht mit Hilfe des Leitz-MPV (Mikroskopphotometer mit variabler Meßblende) Nitsch, Murken und Brück (1970)

Da bis heute keine quantitativen, fluorometrischen DNS-Messungen an menschlichen Chromosomen durchgeführt wurden und andererseits die Ergebnisse fluoreszenzcytrophotometrischer Messungen der DNS von Zellkernen eine sehr genaue und erprobte Methode darstellen, lag es nahe, diese Methode auch auf menschliche Chromosomen zu übertragen. Reininger (1970) berichtet über die Messungen und deren Ergebnisse bei der Bestimmung des DNS-Gehaltes individueller menschlicher Chromosomen am Karyotyp des Mannes mit Hilfe eines mikrofluorometrischen Verfahrens. Zur Messung wird das MPV benutzt, das mit einer Vorrichtung für gleichzeitige und sukzessive Durchlicht-Phasenkontrastbeobachtung und Auflicht-Fluoreszenzanregung ausgestattet ist. Außerdem ist das Gerät mit dem Auflicht-Fluoreszenz-Illuminator nach Ploem (Leitz, Wetzlar) ausgerüstet, der gegenüber herkömmlichen Opak-Illuminatoren eine Steigerung der Fluoreszenzintensität um den Faktor 4 bewirkt.

Die Messungen wurden an den aus Leukocytenkulturen gewonnenen Mitosen männlicher, unausgewählter Probanden durchgeführt.

Die Chromosomen wurden mit der herkömmlichen Feulgen-Färbung gefärbt, die man seit 1924 als spezifische Nukleinsäurereaktion kennt, von der man aber erst seit 1967 weiß, daß sie nach Anregung mit grünem Licht (549 nm) im Auflicht eine starke rote Fluoreszenz ergibt.

Die Probleme des Fluoreszenzabfalles und der Linearität zwischen Farbstoffkonzentration und Fluoreszenzintensität konnten durch die Wahl der Farbstoffkonzentration 0,1% Pararosanilin befriedigend gelöst werden. Nach einer Hydrolyse von 105 min bei 28°C in 4 n-HCl wurden die Chromosomen 60 min lang in 0,1%igem Pararosanilin gefärbt.

Der Variationskoeffizient der Messungen schwankt zwischen 2,3 und 16,6 %, die Werte sind also gut reproduzierbar und die Ergebnisse korrelieren befriedigend mit den aus der Literatur bekannten absorptionscytrophotometrischen DNS-Messungen,

Längenbestimmungen und Chromosomentrockengewichtbestimmungen, die eine Varianz zwischen 6,5 und 33,2 % aufweisen.

Die mikrofluorometrische Bestimmung des Feulgen-DNS-Gehaltes menschlicher Chromosomen besitzt gegenüber anderen Methoden außer der größeren Genauigkeit den Vorteil, daß sie wesentlich billiger und zeitsparender anzuwenden ist. Sie eröffnet damit eine Möglichkeit zur Bestimmung des DNS-Gehaltes von menschlichen Chromosomen. Zu ihrer Identifizierung innerhalb des Karyotyps ist sie dagegen nur bedingt anwendbar, vor allem seit in neuester Zeit die Quinacrin-Fluoreszenz und die differenzierte Giemsa-Technik entwickelt wurden.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick der 10jährigen Tätigkeit des genetischen Labors der Kinderpoliklinik der Universität München.

Sämtliche Befunde autosomaler und gonosomaler Chromosomenaberrationen der Jahre 1963 - 1972 wurden tabellarisch aufgegliedert, insgesamt 3362 Analysen. An Hand eines typischen klinischen Bildes werden die pathologischen Chromosomenbefunde demonstriert.

An autosomalen Aberrationen treten die Trisomien 13, 14, 18, 21 und ein Befund mit überzähligem metazentrischem Chromosom auf, ebenso die Translokationen D/G, G/G, D/D, C/C, C/D und die Deletionen 4p-, 5p-, 18p-, Ringchromosom 18 und Gq-.

Es folgen die gonosomalen Aberrationen mit dem Turner-Syndrom, XYY-Syndrom, Klinefelter-Syndrom und höhere X-Polysomien, das XXY-Syndrom, strukturelle Aberrationen und cytogenetische Befunde bei Störung der Geschlechtsdifferenzierung.

Die kombinierten Aberrationen sind mit einem Fall von Trisomie 21 und XYY-Syndrom vertreten.

Weiterhin werden die Chromosomenbefunde einiger klinischer Krankheitsbilder wie Sklerodermie, Arthrogryposis, Fanconi-Anämie und Marfan-Syndrom diskutiert.

Untersuchungen des genetischen Labors über virusinduzierte Aberrationen bei Gelbfieber-Vaccination, Windpocken, Masern, Röteln und Poliomyelitis werden beschrieben, ebenso Studien der arzneimittelinduzierten und altersinduzierten Aberrationen.

Es folgt eine Darstellung der Ergebnisse populationsgenetischer Untersuchungen.

In der experimentellen Cytogenetik wird die Charakterisierung einzelner Chromosomen durch DNS-Messung und die fluorometrische Bestimmung des DNS-Gehaltes von Feulgen-gefärbten Chromosomen im Auflicht demonstriert.

6. Literaturverzeichnis

1. Arakaki, D.T. and Sparkes, R.S. :
Chromosome breaks in leucocytes of chickenpox patients. Preliminary communication. *Hereditas* 49 , 451 (1963)
2. Aula, P. :
Virus-associated chromosome breakage. A cytogenetic study of chickenpox, measles and mumps patients and of cell cultures , infected with measles virus. *Ann. Sci. Fenn.* 89 (1965)
3. Bauchinger, M. , Schmid, E. :
Ein Fall mit balancierter (14p+;15p-) - Translokation. *Humangenetik* 8, 312-320 (1970)
4. Büchner, R., Wilkens, A., Pfeiffer, R.A. :
Autoradiographisches Markierungsmuster der Chromosomen Nr. 1,2,3,4,5,13-15,16 und Grad der Übereinstimmung der Homologen nach Einbau von H^3 -Thyminidin während der späten S-Phase. Quantitative Untersuchungen an Zellen der Blutkultur. *Klin. Wschr.* 46, 187-194 (1968)
5. Daumer, K. und Murken, J.D. :
Die Chromosomen des Menschen. Institut für Film und Bild in Wissenschaft und Unterricht, München (1970)
6. Edwards, J.H., Harnden, D.G., Cameron, A.H., Grosse, V.M. and Wolff, O.H. :
A new trisomic syndrome. *Lancet* 1, 787 (1960)
7. Friedmann, J. :
Chromosomenveränderungen bei mit Gelbfieber-Vaccine geimpften Personen. Dissertation München (1969)
8. Förster, C., Daschner, F. und Murken, J.D. :
Pelizaeus-Merzbacher-Krankheit: Zur Frage der klinischen Diagnose. *Z. Kinderheilk.* 110, 248-260 (1971)
9. Graf, U. :
Chromosomenveränderungen nach Poliomyelitis-Schluckimpfung. Dissertation München (1970)
10. Harnden, D.G. :
Cytogenetic studies on patients with virus infections and subjects vaccinated against yellow fever. *Amer. J. Hum. Genet.* 16, 201-213 (1964)

11. Hienz, H.A. : Chromosomenfibel, Thieme, Stuttgart (1971)
12. Kollmann, D. : Cytogenetische und psychologische Untersuchungen an 257 sozial auffälligen Jugendlichen. Dissertation München (1970)
13. Last, U. : Klinische und genetische Untersuchungen des Marfan-Syndroms an Hand eigener Fälle. Dissertation Berlin (1955)
14. Leiber, B. : Zur klinischen Symptomatik der Chromosomopathie-Syndrome. Pädiatrie und Pädologie 4, 36-42 (1968)
15. Lejeune, L., Gautier, M. et Turpin, R. :
Les chromosomes humaines en cultur de tissus.
C.R. Acad. Sci. (Paris) 248, 602 (1959)
16. Lenz, W. : Medizinische Genetik, Thieme Stuttgart (1970)
17. Löhr, G.W. und Waller H.D. :
Biochemische Defekte in den Blutzellen bei familiären Panmyelopathien (Typ Fanconi). Humangenetik 1, 383-387 (1965) (a)
18. Mann, J.G., Cahan, A., Gelb, A.G., Fisher, N., Hamper, J., Tippet, P., Sanger, R. and Race, R.R. : Lancet I 8 (1962)
19. Mannl, R. : Zytogenetische Untersuchungen an einer unausgelesenen Serie von 524 männlichen Neugeborenen. Modellstudie für die Analyse der Häufigkeit von Chromosomenaberrationen beim Menschen. Dissertation München (1970)
20. Moorehead, P.S., Nowell, P.C., Mellman, W.J., Battips, D.M. and Hungerford, D.A. : Chromosome preparations of leucocytes cultured from human peripheral blood. Exp. Cell Res. 20, 613 (1960)
21. Murken, J.D. : The XYY-Syndrome and Klinefelter's-Syndrome, Thieme, Stuttgart (1973)
22. Murken, J.D. : Zytogenetische Untersuchungen an Kindern unter Cyproheptadinbehandlung. Internationaler Kongress für Pädiatrie, Wien (1971) Sharp und Dohme, München (1972)
23. Murken, J.D., Bauchinger, M., Palitzsch, D., Pfeifer, H., Suschke, J. und Haendle H. : Trisomie D₂ bei einem 2 1/2-jährigen Mädchen (47,XX,14+). Humangenetik 10, 254-268 (1970)
24. Neumann, K.H. : Cytogenetische Untersuchungen an Männern mit überdurchschnittlicher Körpergröße. Dissertation München (1971)

25. Nichols, W.W. : Relationships of viruses, chromosomes and carcinogenesis. *Hereditas* 50, 53 (1963)
26. Nitsch, B. und Murken, J.D. : Probleme der Charakterisierung einzelner Chromosomen durch DNS-Messungen. *Humangenetik* 9, 16-19 (1970)
27. Nitsch, B., Murken, J.D. and Brück, H.J. : Determining Feulgen-DNA of individual chromosomes by fluorescence cytophotometry with incident light. *Histochem.* 23, 254-265 (1970)
28. Ohno, S. : Sex chromosomes and sex-linked genes. Berlin-Heidelberg-New York, Springer (1967)
29. Patau, K., Smith, D.W., Therman, E., Inhorn, S.L. and Wagner, H.P. : Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome. *Lancet* 1, 790 (1960)
30. Passarge, E. : Population cytogenetics assignment of gene loci to autosome karyotyp-phenotyp correlations: a progress report on Human cytogenetics. *Humangenetik* 9, 1-15 (1970)
31. Pelz, L. und Mieler, W. : Klinische Zytogenetik. Gustav Fischer, Jena (1972)
32. Reininger, H. : Bestimmung des DNS-Gehaltes der einzelnen Chromosomen des männlichen Karyotyps beim Menschen durch Fluoreszenz-Cytophotometrie. Dissertation München (1970)
33. Riege, W. : Chromosomenveränderungen bei 75-100jährigen. Dissertation München (1970)
34. Rompe, G. : Die Arthrogryposis multiplex congenita und ihre Differentialdiagnose. Stuttgart, Thieme (1968)
35. Sametinger, H. : Der Einfluß des Rötelnimpfvirus auf die Chromosomen menschlicher Leukozyten. Dissertation München (1971)
36. Sanger, R. and Race, R.R.: Pers. Mitteilung. 1966
37. Schade, B. : Chromosomenuntersuchungen an 276 Patienten in psychiatrischen Anstalten. Dissertation München (1971)
38. Schroeder, T.M. : Cytogenetische und cytologische Befunde bei enzymopenischen Panmyelopathien und Pancytopenien. Familiäre Panmyelopathie Typ Fanconi, Glutathionreduktasemangel-Anämie und megaloblastäre Vitamin B₁₂-Mangel-Anämie. *Humangenetik* 2, 287-316 (1966)

39. Schroeder, T.M., Anschütz, F. und Knopp, A. :
Spontane Chromosomenaberrationen bei familiärer
Panmyelopathie. Humangenetik 1, 194 (1964)
40. Therman, E., Patau, K., Smith, D.W., de Mars, R.J. :
The D trisomy syndrome and XO gonadal dysgenesis
in 2 sisters. Amer. J. hum. Genet. 13, 193 (1961)
41. Tjio, J.H., Levan, A. :
The chromosome number of man. Hereditas 42, 1 (1956)
42. Vogel, W., Reinwein, H. und Engel, W. :
Fragliche Tandemtranslokation C/13 bei einem Jungen
mit Mißbildungen. Z. Kinderheilk. 110, 166-174 (1971)
43. Vogt, D. :
Störung des Wachstums und der Entwicklung in Keller,
W. und Wiskott, A. : Lehrbuch der Kinderheilkunde,
Thieme, Stuttgart, (1969)
44. Weidert, B. :
Chromosomenveränderungen bei mit Gelbfieber-Vaccine
geimpften Personen. Dissertation München (1970)
45. Wollensack, J., Buddecke, E. :
Biochemische Grundlagen der Ectopia lentis. Ber.dtsch.
ophthal. Ges. 65, 276 (1963)
46. Yunis, J. :
Desoxyribonucleic-acid replication pattern of trisomy
D₁. Lancet 1964 /II, 286-287 b
47. Zoelch, M. :
Chromosomenaberrationen bei an Masern erkrankten Kin-
dern. Dissertation München (1968)
48. Murken, J.-D., Salzer, G. und Kunze D. :
Ringchromosom Nr. 18 und fehlendes Ig A bei einem 6jäh-
rigen Mädchen (46,XX,18r). Z. Kinderheilk. 109, 1-10
(1970)

Dem Leiter der genetischen Abteilung der Kinderpoliklinik, Herrn Priv.Doz. Dr. J.-D. Murken danke ich für die Überlassung des Themas, wertvolle Ratschläge und die Korrektur der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. H. Spiess danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Fräulein Renate Frankenberger und Fräulein Brigitte Beyer danke ich für die freundliche Hilfe.

Lebenslauf

Am 16. 10. 1947 wurde ich als Tochter des Dirigenten Helmut M. Reger und seiner Ehefrau Dr. med. Hildegard Reger in München geboren.

Nach Besuch der Volksschule und des neusprachlichen Gymnasiums legte ich 1967 das Abitur ab. Anschließend immatrikulierte ich mich an der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität München. Nach dem Vorphysikum 1969 wechselte ich zur Humanmedizin, bestand 1970 das Physikum und 1973 das Staatsexamen.

1971 heiratete ich Dr. med. Klaus Oversohl.

Zur Zeit bin ich als Medizinalassistentin an der Dermatologischen Klinik der Universität München beschäftigt.

